



Università degli Studi di Perugia

Dipartimento di Medicina

**SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN ONCOLOGIA MEDICA**

**Direttore Decano: Prof. Francesco Grignani**

**Tesi di Specializzazione**

**LE SPERIMENTAZIONI CLINICHE**

**IN ONCOLOGIA**

**Specializzando**

*Dr. Francesco Masia*

**Relatore**

*Prof. Francesco Grignani*

*Tesi redatta con la supervisione della Prof.ssa A. M. Liberati*

**Anno Accademico 2017-2018**

# INDICE

<b>INTRODUZIONE</b>	<b>1</b>
<b>CAP.1. LE SPERIMENTAZIONI CLINICHE</b>	<b>5</b>
1.1 Considerazioni generali	5
1.1.1 La nascita della medicina sperimentale	6
1.1.2 Verso il trial clinico moderno: la randomizzazione, la “cecità” e l’effetto placebo	8
1.1.3 Il problema della sicurezza dei farmaci e la nascita dei principi etici della ricerca	10
1.2 Il problema dei costi e il “valore” delle sperimentazioni	15
1.2.1 La misurazione dell’impatto economico dei trial clinici	17
1.2.2 Il business model delle sperimentazioni cliniche	19
1.2.3 Il metodo di calcolo dei costi evitati: il modello ValOR	22
1.2.4 Risultati e conclusioni	24
1.3 Le sperimentazioni cliniche in Italia	27
1.3.1 Quadro generale	27
1.3.2 Il rapporto nazionale 2018	32
1.3.3 La Voluntary Harmonization Procedure VHP	36
1.3.4 La Ricerca Indipendente in Italia: i Bandi AIFA	38
<b>CAP.2. LA NORMATIVA DI RIFERIMENTO IN MATERIA DI     SPERIMENTAZIONI</b>	<b>39</b>
2.1 I Principi etici generali e la Legislazione internazionale	40
2.2 La Normativa europea	43
2.3 La Normativa nazionale	46
2.4 Le due macro aree della sperimentazione clinica: farmaci e dispositivi medici	51
2.5 Le sperimentazioni sui medicinali profit e non profit: differenze concettuali e normative	54
2.6 La normativa sulla protezione dei dati personali	60
2.6.1 Riferimenti normativi in ambito europeo-internazionale	61
2.6.2 L’ordinamento nazionale e il Garante della Privacy: il Codice in materia di protezione dei dati personali (D.lgs 196/2003)	64

2.6.3 Il regolamento Europeo 679/2016 e la sua applicazione nell'ordinamento nazionale	68
2.6.4 Il trattamento di dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali	72
2.6.5 Il caso particolare dei dati genetici	74
<b>CAP.3. MODALITÀ DI CONDUZIONE DI UN CLINICAL TRIAL</b>	<b>78</b>
3.1 Il ruolo degli enti regolatori e di garanzia	79
3.1.1 Il ruolo dell'AIFA	79
3.1.2 Il ruolo dei Comitati Etici	81
3.2 Le figure principali di una sperimentazione clinica	87
3.2.1 Il promotore, le CROs e i "monitor"	87
3.2.2 Lo sperimentatore principale	88
3.2.3 I sub-investigators, gli study coordinators e le altre figure	89
3.3 Gli obiettivi, il disegno dello studio, il trattamento e la selezione del centro	90
3.3.1 Premessa e rationale	91
3.3.2 Gli end-point	91
3.3.3 Il protocollo	93
3.3.4 Il trattamento in studio	97
3.3.5 Visita di pre-studio e scelta del Centro di Sperimentazione	97
3.4 Selezione dei soggetti e acquisizione del consenso	98
3.4.1 Numerosità campionaria	98
3.4.2 Criteri di inclusione/esclusione	99
3.4.3 Il consenso informato	101
3.4.4 Il foglio informativo per il paziente	104
3.4.5 Colloquio medico-paziente	106
3.5 Il monitoraggio periodico e termine dello studio	109
3.5.1 Attività di monitoraggio	109
3.5.2 La visita di fine studio	111
3.6 Criteri di pubblicazione, accordi finanziari e compensi	112
3.7 L'uso del placebo nelle sperimentazioni cliniche	113
<b>CAP.4. DAGLI STUDI PRECLINICI ALLA RICERCA CLINICA</b>	<b>117</b>
4.1 Gli studi osservazionali	118
4.1.1 La ricerca epidemiologica: descrivere o analizzare	118
4.1.2 I metodi per osservare: i disegni di studio	119
4.1.3 Evitare o gestire le "distorsioni"	122

4.1.4	La scelta del campione	123
4.2	Gli studi sperimentali	124
4.2.1	Il metodo sperimentale: lo studio clinico randomizzato e controllato	124
4.2.2	Le fasi della ricerca: gli studi pre-clinici e clinici	127
4.2.3	Classificazione dei trial clinici	136
4.2.4	Interpretare: l'analisi dei dati	140
4.2.5	Le prove di evidenza scientifica: dagli studi clinici alle linee guida	143
4.3	La produzione e la diffusione dei risultati scientifici in oncologia	147
4.3.1	La produzione di dati scientifici	148
4.3.2	Ricerca di <i>outcome</i> ed <i>end-point</i> surrogati	150
4.3.3	Ruolo dell'industria farmaceutica e diffusione dei risultati scientifici in oncologia	152
4.3.4	I registri informatizzati delle sperimentazioni cliniche	154
4.3.4.1	Clinicaltrials.gov	158
4.3.4.2	L'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica e il Portale della Ricerca Clinica sui Farmaci	159
4.4	La "patologia" della ricerca clinica: i bias di pubblicazione delle sperimentazioni cliniche	161
4.4.1	I <i>bias</i> di pubblicazione	161
 <b>CAP.5. CONSIDERAZIONI ETICHE SULLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE</b>		 <b>166</b>
5.1	Sperimentazione clinica in oncologia: aspetti generali di etica	166
5.2	Clinical equipoise	168
5.2.1	Clinical equipoise: storia e definizioni	168
5.2.2	Critiche al concetto di equipoise	170
5.2.3	Partecipare ad un trial: non solo vantaggi	172
5.3	Trial di non inferiorità: considerazioni etiche	174
5.3.1	Pro e contro degli studi di non inferiorità	174
5.3.2	Conseguenze etiche degli studi di non inferiorità	176
5.3.3	Raccomandazioni per la conduzione degli studi di non inferiorità	177
5.4	Considerazioni etiche riguardo l'uso del placebo nei trial clinici	178
5.4.1	Il placebo nelle sperimentazioni in oncologia	178
5.4.2	Ortodossia del placebo	179
5.4.3	Critiche all'ortodossia del placebo	181
5.4.4	Ortodossia del controllo attivo	181
5.4.5	Critiche all'ortodossia del controllo attivo	183

5.4.6 Accettabilità etica dei trials controllati con placebo e raccomandazioni	183
5.5 Sperimentazioni interrotte precocemente	187
5.6 Frintendimento terapeutico nei trials clinici	189
5.6.1 Frintendimento terapeutico: storia e definizioni	190
5.6.2 Perché evitare il frintendimento terapeutico?	192
5.6.3 Distinguere il frintendimento dall'ottimismo terapeutico	193
<b>CAP.6. LE SPERIMENTAZIONI CLINICHE DI FASE 1</b>	<b>195</b>
6.1 I trials clinici di fase I	196
6.1.1 Generalità	196
6.1.2 La normativa di riferimento	198
6.1.3 Requisiti minimi necessari per le strutture sanitarie che eseguono sperimentazioni di fase I	200
6.2 Considerazioni di etica sui trials oncologici di fase I	213
6.3 Studi oncologici di fase I nei pazienti anziani	216
<b>APPENDICE</b>	<b>221</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>223</b>

## INTRODUZIONE

La definizione di sperimentazione clinica, condivisa a livello internazionale è quella riportata dalle Norme di Buona Pratica Clinica o Good Clinical Practice (1991), dove per sperimentazione o studio clinico si intende *“Ogni sperimentazione su soggetti umani intesa ad identificare o verificare gli effetti clinici, farmacologici e/o altri effetti farmacodinamici di un prodotto/i in sperimentazione; e/o identificare ogni reazione avversa ad un prodotto/i in sperimentazione; e/o studiare l’assorbimento, la distribuzione, il metabolismo ed l’eliminazione di un prodotto/i in sperimentazione con l’obiettivo di valutarne sicurezza e/o efficacia.”*<sup>1</sup>.

Partendo dalla considerazione che la scienza medica, per progredire ed ampliare la propria conoscenza, non può prescindere dalla sperimentazione sull’uomo, i principali ordinamenti giuridici internazionali considerano lecita tale attività, in quanto strumento indispensabile per la tutela del fondamentale diritto umano alla salute<sup>2</sup>. La sperimentazione assume un ruolo essenziale in quanto consente l’acquisizione di un sapere scientifico consolidato in grado di dare supporto alla comune pratica clinica, specie dove le conoscenze sono ancora limitate o dove le opzioni terapeutiche sono carenti. Infatti, la scienza medica è una disciplina sperimentale. L’insieme dei suoi saperi e delle sue pratiche è *“basato su ricerche che hanno come caratteristica principale quella di esplorare progressivamente la realtà e di produrre risultati conoscitivi e pratici che si approssimano (con limiti di confidenza variabili) alla conoscenza dei problemi che si trattano”*<sup>3</sup>. Tale considerazione è tanto più vera quanto più è necessario adattare il sapere scientifico alle esigenze cliniche dei singoli pazienti<sup>4</sup>.

Poste queste premesse, il fondamento della liceità, sia etica che giuridica, della sperimentazione clinica va ravvisato nel diritto alla salute così come previsto dall’art. 32 della Costituzione<sup>5</sup> e, in particolare, nell’esigenza di consentire l’evoluzione di un sapere scientifico finalizzato alla prevenzione, alla diagnosi e alla cura delle malattie. Il fine ultimo della sperimentazione è quello di estendere, attraverso conoscenze dimostrate ed affidabili, la garanzia e la fruibilità dei diritti dei pazienti. È possibile affermare che la sperimentazione è legittima quando concretizza il diritto alla salute. In altre parole, la partecipazione alla ricerca/sperimentazione è un diritto quando è

espressione di un'assistenza sanitaria che si traduce in progetti di salute da attuare laddove non ci sono risposte adeguate ai bisogni e il diritto alla salute rischia di restare disatteso.

Condizione fondamentale per l'avvio di una sperimentazione clinica è quindi il verificarsi di una situazione di incertezza<sup>6</sup>. L'incertezza è, dunque, il presupposto sia scientifico che etico per l'avvio di una ricerca clinica. L'ideazione di un progetto di ricerca inizia con il riconoscimento e la definizione delle incertezze sui trattamenti da studiare a cui segue la traduzione di queste incertezze in ipotesi di ricerca.

Trattare di sperimentazione clinica significa addentrarsi nello scenario più vasto e complesso della ricerca scientifica sull'essere umano.

Vengono considerate "sperimentazione clinica" tutte quelle attività diagnostiche e/o terapeutiche che sono poste in essere non soltanto con l'obiettivo specifico di arrecare un giovamento immediato ad un singolo paziente, ma con l'ulteriore dichiarato scopo di acquisire nuove conoscenze, generalizzabili nella comune pratica clinica. Essa è quindi finalizzata al miglioramento dei trattamenti diagnostici e/o terapeutici già esistenti o all'introduzione di nuovi. Generalmente, si distingue fra **sperimentazione "pura"**, realizzata a fini esclusivamente scientifici, che prescinde da obiettivi immediatamente curativi e si pone come obiettivo principale il progredire della scienza e la **sperimentazione "terapeutica"**, che risponde in rapporto diretto ad esigenze cliniche contingenti ed è volta a migliorare la qualità delle terapie già in atto, ad eliminare/ridurre eventuali effetti collaterali e/o a migliorare la sopravvivenza dei pazienti<sup>7</sup>.

Nella conduzione di una sperimentazione clinica, deve rimanere sempre centrale l'interesse del paziente partecipante allo studio. I valori etici, morali e sociali implicati sono molteplici. Infatti, agli interessi di salute individuali del singolo paziente si aggiungono quelli di un numero indeterminato di futuri pazienti, potenziali fruitori della terapia o del metodo diagnostico sperimentali e, di conseguenza, l'interesse ad una corretta costruzione di un sapere scientifico destinato a tradursi nella comune pratica clinica<sup>8</sup>.

Quando si intraprende una sperimentazione clinica devono essere posti degli obiettivi che rappresentano la finalità concreta da perseguire. Essi consistono nel

miglioramento della pratica clinica, nella produzione di dati di evidenza sull'efficacia e la tollerabilità dei trattamenti, nell'introduzione sul mercato di nuovi farmaci.

Una sperimentazione è un processo complesso che richiede un dispendio ingente di risorse economiche e umane. È necessario, pertanto, che si fondi su principi e valori fondamentali che ne garantiscano l'esito. È necessaria, dunque, un'etica della sperimentazione. A questo proposito, all'interno del Codice di Deontologia Medica, è precisato che la sperimentazione e la ricerca biomedica *“devono ispirarsi all'inderogabile principio della salvaguardia dell'integrità psicofisica e della vita e della dignità della persona”*<sup>9</sup>. La sperimentazione è quindi non solo lecita ma anche doverosa e opportuna poiché consiste in un servizio alla scienza e all'uomo.

La sperimentazione clinica può inoltre essere caratterizzata da un valore ed una validità scientifica<sup>10</sup>. La validità scientifica è la possibilità di ricavare informazioni attendibili dall'ipotesi formulata. Il valore scientifico, invece, viene attribuito allo studio clinico nel caso del riconoscimento di un'ipotesi utile ed in seguito alla considerazione dei fattori presuntivi ed esogeni, quali i costi, le priorità, ecc. Né la validità né il valore scientifico possono, però, garantire in maniera certa l'eticità della sperimentazione, in quanto non è sempre vero che uno studio clinico metodologicamente corretto sia anche eticamente accettabile.

Uno studio clinico che voglia coniugare in sé validità e valore scientifico ad una solida base etica deve fondarsi su tre principi fondamentali della bioetica:

**Il Principio terapeutico o di totalità**, nel quale si giustifica e trova fondamento ogni intervento medico-sanitario. L'intervento sulla corporeità è lecito e giustificato da una necessità ed utilità destinata a salvare la totalità del corpo e quindi risolversi in un reale beneficio per la persona che ne è affetta.

**Il Principio di libertà-responsabilità**, sia del medico, nel rispetto della sua libertà di coscienza, sia del paziente nel rispetto della sua adesione alle terapie, ponendo sempre come fine ultimo e principale il diritto alla difesa della vita;

**Il Principio di socialità e sussidiarietà**, il quale indica come la vita e la salute rappresentano anche dei beni sociali. La società ha quindi il dovere di assistere il malato dando maggiore aiuto a chi ha più bisogno.

I principi appena enunciati, mostrano come, per intraprendere una corretta sperimentazione, sia opportuno attuare un'attenta valutazione del rapporto

rischi/benefici e tenere in considerazione che nella ricerca, come nella prassi medica, tutte le procedure possono comportare dei rischi e degli effetti collaterali.

Non va, infine, dimenticato quanto la sperimentazione si qualifichi principalmente come un atto terapeutico finalizzato al miglioramento dello stato di salute del paziente che ne è soggetto e di tutti gli altri pazienti che potranno beneficiarne in futuro, qualora venisse immesso nel mercato o garantito dal Servizio Sanitario Nazionale.

Nel presente elaborato saranno trattati i principali aspetti che fondano e costituiscono le basi etiche, giuridiche, mediche ed organizzative della sperimentazione clinica sull'uomo, con particolare riferimento a quanto avviene per gli studi clinici in ambito oncologico, specie quelli di fase I.

# CAPITOLO 1

## LE SPERIMENTAZIONI CLINICHE

### 1.1 CONSIDERAZIONI GENERALI

Da sempre la costruzione della conoscenza procede per acquisizioni graduali, che spesso sono il risultato di una successione di tentativi ed errori che portano alla revisione, a volte parziale a volte totale, di convinzioni precedentemente accreditate.

Questo è ciò che accade per la scienza in generale ed anche per la medicina. La scienza medica moderna ha raggiunto traguardi importanti e i trattamenti sanitari, hanno migliorato l'aspettativa e la qualità della vita degli uomini. Tuttavia, si dimentica spesso una sua dimensione imprescindibile, quella dell'incertezza. Lo stesso Ippocrate, ben conosceva la difficoltà di giudizio, l'ingannevolezza dell'esperienza e la possibilità di errore nell'esercizio della professione. Per molti secoli, la medicina ha cercato di sopperire alla mancanza di conoscenze e dati certi con il principio di autorità creandosi un'apparenza di infallibilità. Eppure, la storia insegna che l'investigazione delle aree di incertezza ha sempre rivestito un ruolo primario nelle conquiste della conoscenza, che spesso hanno avuto come *primum movens* il sano scetticismo di qualche studioso nei confronti delle nozioni "inconfutabili" del suo tempo e la sua propensione a metterle alla prova<sup>11</sup>.

Così, nel corso dei secoli, l'incertezza è divenuta parte integrante della scienza e della medicina. Oggi nella scienza lo scenario dell'incertezza è articolato tanto quanto quello della conoscenza, e anche nella medicina esistono molteplici zone di indeterminatezza e imperfezione. A livello generale vi è una incertezza data dai limiti della scienza medica attuale. A livello individuale vi è l'incertezza del singolo che non può possedere tutte le conoscenze e la componente soggettiva intrinseca ad ogni processo decisionale. Inoltre, l'efficacia di una qualsiasi innovazione in campo medico si misura solo dopo la sua immissione nella pratica clinica quotidiana e dopo un certo periodo di tempo, sufficientemente lungo a confermare i dati di sicurezza ed efficacia emersi nelle fasi di sviluppo<sup>12</sup>.

Infine, occorre sottolineare come molte valutazioni in campo medico vanno oltre il sapere specialistico. Ciascun intervento, infatti, possiede implicazioni culturali e

risvolti sociali in quanto i concetti di benessere e salute investono più da vicino la dimensione etica della medicina.

### ***1.1.1 La nascita della medicina sperimentale***

La scoperta di un nuovo trattamento si accompagna sempre ad una dose più o meno ampia di incertezza ed alle domande riguardanti la sua efficacia, gli effetti esercitati, nonché l'impatto sui meccanismi biologici.

Tutte queste domande sono legittime, ma non sempre trovano risposte esaustive. Per compensare il più possibile l'indeterminatezza, diminuire il margine di imprevedibilità, ridurre al minimo la frequenza degli errori e la gravità dei relativi esiti, è necessario valutare i nuovi trattamenti medici attraverso sperimentazioni corrette e rigorose<sup>11</sup>.

Storicamente, a partire dal XVIII secolo, due fenomeni strettamente legati tra loro sono stati fondamentali per la ricerca di metodi di verifica a cui sottoporre gli interventi medici. Essi consistono nelle scoperte e negli avanzamenti tecnologici della chimica hanno portato alla produzione di sempre più numerose sostanze dotate di effetti farmacologici e presunti poteri curativi. Queste sostanze, utilizzate ancora secondo criteri del tutto pragmatici, basati più sul "sentito dire", rivelavano via via di possedere qualità diverse da quelle attese e propagandate, oppure di avere, accanto alle proprietà terapeutiche, anche il potere di produrre danni più o meno gravi. L'idea di far tesoro delle osservazioni fatte sul campo era in linea di principio buona, e conduceva a un modo di procedere, empirico e induttivo, che è anche il fondamento del metodo scientifico moderno. Il problema, allora, era che le esperienze del singolo medico passavano al vaglio della sua sola interpretazione e raramente le esperienze personali venivano messe a confronto con quelle di altri. L'altra caratteristica della condotta clinica del periodo pre-sperimentale è che, in mancanza di nozioni precise sull'efficacia delle diverse cure, esse venivano molto spesso utilizzate tutte insieme, in combinazioni che sembravano ispirate più al principio *melius abundare quam deficere* (meglio abbondare che scarseggiare) che non a una conoscenza delle associazioni farmacologiche. Quello che non era ancora stato concepito, in tale epoca, era il modo di ***procedere per confronto*** delle diverse esperienze, che avrebbe

consentito di definire la reale efficacia degli interventi medici mettendoli a confronto gli uni con gli altri<sup>11</sup>.

L'idea di confrontare in modo sistematico diversi trattamenti per conseguire prove oggettive della loro efficacia fu intuata con anticipo rispetto allo sviluppo della sperimentazione clinica, da due di medici particolarmente illuminati. Il primo, in ordine di tempo, fu James Lind, un medico della Marina inglese, che si impegnò per trovare il modo di proteggere i suoi marinai dallo scorbuto, una malattia di origine allora sconosciuta. Lind, nel 1747, imbarcato sulla *Salisbury*, testò gli effetti di sei diverse integrazioni dietetiche, confrontandole in un gruppo selezionato di dodici marinai colpiti dai classici sintomi dello scorbuto. Egli suddivise in sei coppie i 12 marinai. In pratica, Lind attuò per la prima volta nella storia quello che oggi è indicato come uno studio clinico controllato, ottenendo un risultato esemplare. Dei sei "ricostituenti" uno solo, consistente in una porzione giornaliera di agrumi, fu in grado di far regredire i sintomi dello scorbuto. Pertanto, Lind ha dimostrato, per la prima volta, che nella pratica clinica si può procedere secondo criteri razionali. Circa cento anni dopo, il medico ungherese Ignaz Philipp Semmelweis, prendendo servizio presso la prima clinica ostetrica di Vienna, notò che nel reparto dove prestavano la loro opera gli studenti di medicina le puerpere morivano per una grave quanto misteriosa setticemia, molto più spesso che in quello frequentato solo dalle levatrici. Semmelweis sospettò che la causa della malattia delle giovani donne fossero proprio gli studenti che svolgevano anche le esercitazioni necroscopiche e passavano dal tavolo anatomico alla sala parto senza lavarsi accuratamente le mani. Pertanto, egli convinse gli studenti a disinfettare le mani con una soluzione di cloruro di calcio dopo ogni autopsia. Questo intervento determinò, in breve tempo, una riduzione della mortalità delle partorienti dal 12 al 2%<sup>12</sup>.

Tuttavia, fu necessario attendere fino quasi alla metà del Novecento Per la costruzione di un impianto metodologico adatto a fornire verifiche attendibili dei diversi approcci terapeutici e perché la tutela dei malati, in quanto destinatari degli stessi, diventasse una priorità della medicina.

### ***1.1.2 Verso il trial clinico moderno: la randomizzazione, la “cecità” e l’effetto placebo***

Nel corso del XX secolo che si sono realizzati i maggiori sviluppi nella verifica sperimentale dei farmaci, con la formulazione di metodi che, pur non perfetti, sono riusciti a fornire garanzie migliori rispetto a quelle del passato. Nei due secoli precedenti erano entrati in circolazione composti terapeutici la cui efficacia e sicurezza, non erano state testate preventivamente in modo sistematico e affidabile. Questi composti, spesso si erano associati ad effetti imprevisti e indesiderati anche gravi. Il tema della sicurezza è stato pertanto il primo a essere affrontato, negli Stati Uniti alla fine degli anni Trenta. Da questo approccio è scaturito un provvedimento che per la prima volta nella storia dei medicinali aveva la funzione di tutelare i malati dagli eventuali danni connessi con il loro impiego (*Federal Food, Drug and Cosmetic Act*)<sup>13</sup>.

Alla fine degli anni Quaranta, la valutazione dell’efficacia è divenuta l’interesse predominante ed ha portato alla definizione di un metodo che ha consentito di mettere a confronto caso per caso trattamenti diversi, in modo sistematico, attendibile e riproducibile. Nel 1948 il prestigioso *British Medical Journal* ha pubblicato i risultati del primo studio controllato e randomizzato<sup>14</sup>, cioè condotto secondo i principi della sperimentazione clinica moderna, sugli effetti terapeutici di un farmaco. Il farmaco era la streptomina, un antibiotico che in base alle osservazioni sui batteri faceva ben sperare per la cura della tubercolosi. In quello studio, condotto dal Medical Research Council britannico, è stato applicato per la prima volta il metodo della **randomizzazione**, che consiste nel suddividere i partecipanti in un gruppo sperimentale (sottoposto al trattamento da testare) e un gruppo di controllo (sottoposto a un intervento di confronto) secondo un criterio casuale. Fino ad allora la comparazione di trattamenti diversi era stata esposta alla possibilità di distorsioni che potevano inficiarne i risultati: erano sempre stati gli sperimentatori, infatti, a decidere a quali soggetti somministrare un certo farmaco e a quali, invece, la sua controparte, con il rischio che la selezione avvenisse, magari anche per scelte fatte in buona fede, secondo criteri non del tutto imparziali. Con il campionamento randomizzato, è stato introdotto il caso come arbitro assoluto a garanzia dell’uniformità e della confrontabilità dei diversi gruppi di soggetti arruolati nella

sperimentazione. Infatti, poichè non si può mai ottenere una totale identità di caratteristiche tra i pazienti da studiare, solo assegnandoli per sorte al gruppo sperimentale piuttosto che a quello di controllo si ha la possibilità di trovare una quota simile di diversità nei due gruppi di studio. Nella stessa sperimentazione è stato introdotto anche un altro principio metodologico divenuto poi un requisito essenziale per garantire la qualità degli studi clinici. Questo consiste nella *cecità*, ossia nella necessità di tenere i soggetti sperimentali e, in certi casi, anche gli sperimentatori all'oscuro dell'opzione terapeutica che è utilizzata. Questo principio ha lo scopo di evitare che le aspettative verso i diversi farmaci messi a confronto influenzino la percezione che entrambi (partecipanti allo studio e sperimentatori) elaborano dei relativi effetti<sup>11</sup>.

La comparsa all'interno di uno studio sperimentale dell'utilizzo del placebo è stata la terza grande innovazione della ricerca clinica, avvenuta nella metà del XX secolo. Il *placebo* consiste di sostanze prive di qualsiasi azione farmacologica da mettere a confronto con i veri trattamenti. Nel corso del tempo, si è sviluppata la consapevolezza che l'efficacia di alcuni trattamenti deriva non tanto dai loro effetti farmacologici oggettivi, ma da fattori soggettivi che hanno a che fare con le speranze che i pazienti ripongono in una cura, con il potere di convincimento dei medici e, più in generale, con l'effetto di assicurazione che l'intervento terapeutico, qualunque esso sia, esercita – come se l'idea stessa di “fare qualcosa” fosse di per sé curativa –. Tutti questi fattori sono indipendenti dalle azioni e dalla volontà dello sperimentatore e del soggetto e, pertanto, difficilmente controllabili. Nella sperimentazione clinica il placebo viene utilizzato come termine di paragone neutro di trattamenti di cui si vuole identificare la reale utilità. L'uso del placebo consente di individuare i casi in cui miglioramenti e guarigioni dipendono semplicemente dall'atto terapeutico e non dai processi biochimici attivati nell'organismo da uno specifico medicinale.

Tuttavia, l'utilizzo di placebo pone importanti e significative questioni etiche. Infatti, utilizzare come controllo una sostanza inerte durante la sperimentazione di un nuovo trattamento significa che, se quest'ultimo è davvero efficace, per tutta la durata dello studio solo metà dei pazienti godrà di un beneficio terapeutico, mentre l'altra metà (quella del gruppo di controllo) avrà assunto pillole finte. Per tale motivo, affinché l'utilità scientifica del placebo non si traduca in una sottrazione di cure, attualmente

tutte le normative di etica della ricerca raccomandano di limitare il ricorso al placebo a due sole condizioni. Esse consistono in quelle in cui, oltre al trattamento da sperimentare, non esiste un'alternativa terapeutica di comprovata efficacia per la stessa malattia; e quelle in cui il farmaco disponibile, al quale bisognerebbe rinunciare a favore del placebo, è solo un sintomatico per disturbi non gravi (cosicché rinunciarvi non comporta conseguenze pesanti per la salute dei pazienti)<sup>11</sup>.

### ***1.1.3 Il problema della sicurezza dei farmaci e la nascita dei principi etici della ricerca***

La lista dei rimedi e dei farmaci che si sono resi responsabili di danni, più o meno estesi alla salute pubblica è lunga ed articolata. Il motivo risiede principalmente nel loro utilizzo nella pratica clinica senza sufficienti verifiche della loro sicurezza. Un caso emblematico fu quello di un composto a base di sulfamidici, immesso in commercio negli Stati Uniti negli anni '30. Questo ha causato un centinaio di vittime a causa del solvente, il glicol-dietilene, presente nel composto di cui non era stata presa in considerazione la tossicità. A seguito di quell'incidente, negli Stati Uniti fu adottato il Federal Food, Drug and Cosmetic Act (1938)<sup>13</sup> con il quale è stabilito che per ogni nuovo prodotto devono essere presentate prove della sua sicurezza. Alla Food and Drug Administration, l'autorità nazionale preposta all'autorizzazione della commercializzazione dei farmaci, è stato assegnato il compito di prendere visione delle suddette prove prima di accordarne l'immissione sul mercato.

Un decennio più tardi, appena concluso il secondo conflitto mondiale, sono emersi con una struggente evidenza i crimini contro l'umanità commessi dai gerarchi nazisti, compresi quelli perpetrati sui prigionieri dei campi di concentramento e sui malati psichiatrici a scopo di "ricerca". Tali atrocità hanno ispirato la formulazione del primo codice deontologico della storia in tema di sperimentazioni cliniche sull'uomo. Questo Codice è indicato con il termine di ***Codice di Norimberga*** (1946)<sup>15</sup> (cfr. Tab. 1.1), dal nome del Tribunale militare incaricato di giudicare e punire i crimini di guerra. L'aspetto più innovativo introdotto è rappresentato dall'obbligo di ottenere dai partecipanti un esplicito consenso a partecipare, dopo aver fornito loro esaustive informazioni. L'elemento fondante di una sperimentazione diventa il "consenso informato"<sup>11</sup>.

## **Il Codice di Norimberga**

- 1.** Il consenso volontario del soggetto umano è assolutamente essenziale. Ciò significa che la persona in questione deve avere capacità legale di dare consenso, deve essere in grado di esercitare il libero arbitrio senza l'intervento di alcun elemento coercitivo, inganno, costrizione, falsità o altre forme di imposizione o violenza; deve avere sufficiente conoscenza e comprensione degli elementi della situazione in cui è coinvolto, tali da metterlo in posizione di prendere una decisione cosciente e illuminata. Questo ultimo elemento richiede che prima della accettazione del soggetto in studio gli dovrebbero essere fatte conoscere la natura, la durata, e lo scopo dell'esperimento, il metodo e di mezzi attraverso i quali quest'ultimo deve essere condotto, tutti gli inconvenienti ed i pericoli che ragionevolmente devono essere attesi, nonché gli effetti sulla propria salute o sulla propria persona che possono eventualmente derivare da una sua partecipazione all'esperimento. Il compito e il dovere di accertare la qualità del consenso è di ogni individuo che inizia, dirige o si impegna in un esperimento è un dovere personale ed una responsabilità che non può essere delegato ad un altro senza essere punita.
- 2.** L'esperimento dovrà essere tale da fornire risultati utili al bene della società e non altrimenti ricavabili con mezzi o metodi di studio; la natura dell'esperimento non dovrà essere né casuale né senza scopo.
- 3.** L'esperimento dovrà essere impostato e basato sui risultati delle sperimentazioni su animali e sulla conoscenza della storia naturale del morbo, cosicché risultati antecedenti giustifichino lo svolgersi dell'esperimento.
- 4.** L'esperimento dovrà essere condotto in modo tale da evitare ogni sofferenza o lesione fisica o mentale che non sia necessaria.
- 5.** Non si dovranno condurre esperimenti ove vi sia già a priori ragione di credere che possano sopravvenire la morte o un'infermità invalidante, eccetto forse quegli esperimenti in cui il medico sperimentatore si presta come soggetto.
- 6.** Il grado di rischio da correre non dovrà oltrepassare quello determinato dalla rilevanza umanitaria del problema che l'esperimento dovrebbe risolvere.
- 7.** Si dovrà effettuare una preparazione particolare, e particolari attenzioni dovranno essere usate al fine di mettere al riparo il soggetto dell'esperimento da possibilità anche remote di lesione, invalidità o morte.
- 8.** L'esperimento dovrà essere condotto solo da persone scientificamente qualificate. Sarà richiesto il più alto grado di capacità e attenzione in tutte le fasi dell'esperimento a coloro che lo conducono o vi sono coinvolti.
- 9.** Nel corso dell'esperimento il soggetto umano dovrà avere la libera facoltà di porre fine a esso se ha raggiunto uno stato fisico o mentale per cui gli sembra impossibile continuarlo.
- 10.** Durante l'esperimento lo scienziato responsabile deve essere pronto a interromperlo in qualunque momento se è indotto a credere in buona fede, dopo una ponderata riflessione con tutte le sue facoltà, che la continuazione dell'esperimento comporterebbe probabilmente lesioni, invalidità o morte per il soggetto umano.

***Tabella 1.1. Il codice di Norimberga***

Gli anni Sessanta del XX secolo sono stati teatro di un altro scandalo sanitario, quello riguardante la Talidomide. Il composto è stato immesso nel mercato nel 1957. Durante i tre anni di sviluppo del farmaco, l'azienda farmaceutica tedesca Grunenthal ha condotto una sperimentazione clinica colpevolmente lacunosa, non testando il farmaco su soggetti gravidi (né animali, né umani) e limitando solo a pochi casi la somministrazione a donne in allattamento. Malgrado tali lacune sperimentali il farmaco è stato immesso in commercio con un grande "battage" pubblicitario del calmante "non-tossico". Al momento dell'immissione sul mercato internazionale, l'azienda ha sottolineato l'azione benefica del farmaco proprio come rimedio per le nausee in gravidanza. Il farmaco è stato diffuso in 47 paesi del mondo e largamente utilizzato come medicinale da banco, cioè distribuito senza obbligo di ricetta medica. I primi sospetti sulla sua presunta tossicità sono stati segnalati alla Grunenthal dai medici tedeschi, che avevano notato un effetto tossico a livello neurologico negli anziani che lo utilizzavano come sonnifero. Nei mesi successivi è stata osservata una crescita dell'incidenza di gravi malformazioni e di mortalità nei bambini nati dopo la commercializzazione del medicinale. Tali segnalazioni sono state tuttavia ignorate dai vertici della casa farmaceutica. Solo nel 1960 durante un convegno di pediatria, il medico tedesco Widikund Lenz ha messo in relazione l'incremento dell'incidenza delle malformazioni con l'assunzione del farmaco, tema ripreso l'anno successivo dall'autorevole giornale di medicina britannico *Lancet* con un articolo molto dettagliato a firma del medico australiano William McBride. Il 26 novembre 1961 la Talidomide è stata ritirata dalla Grunenthal dal mercato internazionale<sup>16</sup>.

Dopo tale scandalo, nel 1962, gli Stati Uniti – che tra l'altro non avevano mai autorizzato la commercializzazione del farmaco – hanno emanato un emendamento al Federal Food, Drug and Cosmetic Act del 1938, che ha decretato l'iter sperimentale che ogni nuovo farmaco deve percorrere prima dell'immissione nel mercato. L'emendamento, conosciuto come *legge Harris-Kefauver*, ha stabilito che, per ottenere tale autorizzazione, il prodotto deve superare quattro livelli successivi di verifica, dalla fase 0 alla fase 3, passando attraverso lo studio delle sue caratteristiche chimiche in laboratorio, la sperimentazione negli animali e infine l'applicazione nell'uomo<sup>11</sup>.

Un elemento ancora più innovativo è stato successivamente rappresentato dalla **Dichiarazione di Helsinki**<sup>17</sup>. Tale documento sui principi etici per la ricerca medica, è stato stilato dalla World Medical Association (WMA) in occasione della sua 18<sup>a</sup> assemblea tenutasi ad Helsinki nel 1964. In questo documento sono stati enunciati i principi fondamentali cui si deve ispirare la ricerca clinica. In primo luogo esso afferma che lo scopo del medico è la salute del paziente e che la sperimentazione deve essere considerata come il mezzo per lo sviluppo della medicina. Inoltre, nel corso della sperimentazione deve essere sempre effettuata un'attenta valutazione del rapporto rischi/benefici. Nella Dichiarazione è ribadita l'importanza del consenso informato. Tuttavia mentre il trattato di Norimberga rimanda la richiesta del consenso al rapporto deontologico diretto tra medico e paziente, la dichiarazione di Helsinki sancisce che *“il disegno e l'esecuzione di ogni procedura sperimentale che coinvolga soggetti umani devono essere chiaramente descritti in un protocollo di sperimentazione”*<sup>17</sup>; protocollo da sottoporre, prima della sua messa in opera, all'esame e all'approvazione di un *“comitato etico di revisione appositamente istituito, che deve essere indipendente dal ricercatore, dallo sponsor e da qualsiasi altro tipo di indebita influenza”*<sup>17</sup>. Con questo provvedimento è stato introdotto un nuovo attore della ricerca e ai comitati etici indipendenti, come da allora in poi sono stati denominati, è stato assegnato il compito di valutare la validità scientifica delle singole ricerche e la conformità alle normative degli Stati in cui si realizzano, con l'unico interesse di salvaguardarne i cittadini da eventuali rischi. Infine, nell'ultima versione del 1996, tenutasi in Sud Africa, è stata per la prima volta considerata la possibilità di includere un placebo come trattamento di un gruppo di soggetti di controllo<sup>18</sup>.

Negli anni successivi alla Dichiarazione di Helsinki sono stati emanati ulteriori provvedimenti ed emendamenti, che portarono al perfezionamento della normativa ed alla precisazione delle funzioni e delle caratteristiche dei comitati indipendenti di controllo, o *Institutional review board* (come furono rinominati nel 1971 dalla FDA). Gli Ethical Principles and Guidelines for the Protections of Human Subjects of Research sono meglio noti come il **Belmont Report**<sup>19</sup>, il primo documento sulla bioetica della sperimentazione clinica edito negli Stati Uniti che riassume i principi etici di base identificati dalla National Commission for the Protection of Human

Subjects of Biomedical and Behavioral Research. Il rapporto, compilato dalla Commissione nel 1979, pubblicato nel 1981 e successivamente revisionato nel 1983, è una affermazione dei principi etici di base e delle linee guida utili a risolvere problemi etici che sorgono nella conduzione della ricerca sui soggetti umani. In primo luogo delinea i confini tra “*pratica clinica*” (attività volta ad aumentare il benessere di una persona) e “*ricerca*” (attività volta a disegnare e saggiare ipotesi). Inoltre, stabilisce i tre principi etici che guidano la ricerca sui soggetti umani.

- (i) Il **rispetto** della persona (riconoscimento della dignità personale e autonomia degli individui e speciale protezione delle persone con diminuita autonomia).
- (ii) La **beneficienza** (intesa non economicamente, ma come beneficenza ovvero obbligo di proteggere la persona da danni fisici o morali, massimizzando i benefici e riducendo i possibili rischi).
- (iii) La **giustizia** (imparzialità nella distribuzione dei benefici della ricerca e degli oneri).

Infine, stabilisce come applicare questi principi: richiesta di un consenso informato, valutazione rapporto rischio/beneficio, selezione dei soggetti della ricerca<sup>18</sup>.

Al 1982 data la prima edizione delle *International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects*, elaborate dal Council for International Organizations of Medical Sciences in collaborazione con l'Organizzazione mondiale della sanità (WHO). Nel 1990 è stato raggiunto, con la *International Conference on Harmonization*, un accordo tra le principali industrie farmaceutiche e le agenzie governative di Europa, Giappone e Stati Uniti affinché gli studi clinici condotti nei diversi Stati soddisfino criteri enunciati in norme comuni ed univoche. In conformità con il principio di unificazione dei criteri per la ricerca clinica, l'anno successivo sono state stabilite le indicazioni di **Good Clinical Practice**<sup>20</sup> (Norme di buona pratica clinica), poi recepite dalle singole legislazioni nazionali, finalizzate a promuovere la qualità della ricerca clinica (utilizzando al meglio le risorse disponibili) ed a garantire la sicurezza dei soggetti partecipanti. In esse si ribadisce il ruolo dei comitati etici indipendenti, quale principale strumento applicativo di norme in questione. Nel 2000 anche l'Organizzazione mondiale della sanità attraverso l'emanazione delle *WHO Operational Guidelines for Ethics Committees That Review*

*Biomedical Research*<sup>21</sup>, ha emanato le proprie linee guida in materia di sperimentazioni cliniche e ruolo dei Comitati Etici.

Anche se le acquisizioni fondamentali sono state raggiunte e formalizzate nei documenti sopra citati, la regolamentazione della ricerca clinica continua la sua evoluzione attraverso aggiornamenti e revisioni. Né si è interrotta, purtroppo, la tradizione degli errori e degli imprevisti. Nella storia, anche recente, non mancano gli esempi. Per questo motivo la ricerca clinica deve continuare a confrontarsi con quella quota di incertezza che le è propria e non può considerare concluso il proprio compito una volta che un farmaco è giunto all'approvazione commerciale<sup>11</sup>.

## **1.2 IL PROBLEMA DEI COSTI E IL “VALORE” DELLE SPERIMENTAZIONI**

Le sperimentazioni cliniche rappresentano un momento chiave nel processo di sviluppo dei farmaci e, più in generale, degli strumenti e delle tecniche sanitarie. Oltre a un valore strumentale, nell'ambito del lungo percorso che conduce la tecnologia biomedica dall'ideazione di un progetto fino alla sua applicazione a letto del paziente, le sperimentazioni cliniche generano un valore intrinseco. Una sperimentazione clinica, infatti, garantisce “valore” misurabile in dimensioni diverse e sotto prospettive multiple. I pazienti, il sistema sanitario pubblico e i suoi operatori, i cittadini più in generale e la stessa industria misurano il valore di una sperimentazione clinica guardando in modo diverso agli aspetti della sicurezza, dell'efficacia clinica e dell'impatto economico e organizzativo generato, a diversi livelli dal processo sperimentale<sup>22</sup>.

Il tema della misurazione del valore delle sperimentazioni cliniche ha interessato ricercatori e operatori dei sistemi sanitari in tutto il mondo ma, ciononostante, non sembra ancora esistere un modello univoco in grado di stimare in maniera precisa e puntuale il valore economico generato dalle sperimentazioni su farmaci e dispositivi. Come noto, le imprese industriali e le organizzazioni che raccolgono fondi per sostenere la ricerca investono importanti risorse economiche nelle sperimentazioni cliniche. Esistono evidenze e dati in merito al costo sostenuto da tali organizzazioni quali sponsor delle attività sperimentali condotte presso le istituzioni del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). È però evidente che, per un'azienda sanitaria, le

implicazioni economiche di una sperimentazione clinica non si esauriscono nel compenso pagato dall'industria per la gestione dell'assistenza ai pazienti arruolati nello studio, a copertura dei costi generati dalla conduzione della sperimentazione. L'arruolamento di un paziente nello studio clinico, infatti, evita all'azienda sanitaria quella parte dei costi di trattamento coperta dai contributi erogati dallo sponsor o dal promotore, quali farmaci, accertamenti diagnostici e materiali, sia per i pazienti assegnati ai bracci di controllo sia per quelli del braccio sperimentale. In realtà un valore economico, seppure non facilmente quantificabile, è presente nel farmaco in sperimentazione che comunque garantisce un ipotetico beneficio clinico al paziente, e per il quale l'azienda sanitaria non sostiene alcun costo. La quantificazione di questo valore ha un suo rilievo anche ai fini di "sterilizzare" questo temporaneo mancato onere nel contesto generale dei costi che correntemente sono assegnati ai budget delle aziende sanitarie (a copertura da parte del SSN), al fine di non includerlo tra le riduzioni di costi delle voci di beni e servizi da storicizzare e considerare permanentemente acquisite<sup>22</sup>.

Queste brevi considerazioni sottolineano quanto sia complesso il calcolo dell'impatto economico delle sperimentazioni cliniche nella prospettiva dell'azienda sanitaria, ma allo stesso tempo quanto esso sia determinante nell'ottica della farmaco-economia e quanto desti sempre maggiore interesse in studiosi e ricercatori, medici e non solo.

Un esempio per tutti è rappresentato dall'Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari (ALTEMS) che, in collaborazione con Roche, ha recentemente avviato un progetto a tale scopo. È stato costituito un gruppo di lavoro che ha previsto la collaborazione e la partecipazione di esperti provenienti da due importanti siti di sperimentazione clinica nazionali: la Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli di Roma e l'ASST Papa Giovanni XXIII di Bergamo. A conclusione dello studio, nel Marzo 2018 è stato pubblicato un *report* finale<sup>22</sup>. Il gruppo di lavoro ha rielaborato un modello sviluppato da Roche per la misurazione dell'impatto economico delle sperimentazioni cliniche (ValOR) adattandolo alla prospettiva dell'azienda sanitaria e consentendo di sperimentarlo nelle due aziende sanitarie sopra citate.

Lo studio è stato realizzato nella consapevolezza che il tema delle sperimentazioni cliniche gode di un'attenzione crescente a livello industriale e istituzionale anche per

l'approvazione del Regolamento Europeo n. 536/2014, che entrerà in vigore in Italia entro la fine del 2019 (e a pieno regime nel 2020-2021). L'adozione del Regolamento ridefinisce i contorni della competizione già esistente tra Paesi europei ed extra-europei nell'attrarre gli ingenti fondi dedicati all'attività sperimentale ed apre nuove opportunità per il SSN e spinge le sue istituzioni a dotarsi di strumenti e nuove soluzioni per incrementare l'attrattività del sistema Italia. Lo studio ha voluto da un lato proporre alle aziende sanitarie uno strumento gestionale per l'efficace governo delle sperimentazioni cliniche, dall'altro generare nuovi stimoli affinché le sperimentazioni cliniche possano assumere maggiore centralità nelle strategie delle stesse aziende, grazie alla maggiore consapevolezza del valore economico che le sperimentazioni sono in grado di generare<sup>22</sup>.

Nei paragrafi seguenti sono riportate le principali metodologie utilizzate e i risultati finali di questo studio nei diversi ambiti in cui si è sviluppata la ricerca.

### ***1.2.1 La misurazione dell'impatto economico dei trial clinici***

Il costo crescente della ricerca clinica ha implicazioni significative per la salute pubblica in quanto influenza la propensione a intraprendere studi clinici da parte delle aziende del settore farmaceutico, o di agenzie governative, università o altre organizzazioni non profit. La letteratura di settore ha fatto emergere come i crescenti costi di sperimentazione clinica abbiano reso l'industria, nel suo complesso, meno disposta ad investire sulla ricerca di nuovi farmaci<sup>23</sup>. Questo ha indotto alcune aziende farmaceutiche a condurre sperimentazioni cliniche in Paesi, ad esempio dell'estremo Oriente, dove i costi possono risultare inferiori anche del 60% rispetto a quelli mediamente sostenuti nei Paesi dei continenti europeo e nord-americano<sup>23</sup>. Alla base resta la necessità di condurre studi clinici per (i) dimostrare la sicurezza e l'efficacia di nuovi prodotti, (ii) garantire l'estensione delle indicazioni per farmaci già approvati o (iii) implementare la quantità e la qualità delle prove di sicurezza e di efficacia degli stessi.

L'impatto sociale delle relazioni fra sviluppo dell'industria farmaceutica e creazione di benessere è evidente. Farmaci e vaccini (ma anche dispositivi medici, test diagnostici ecc...), frutto della ricerca, rivestono un ruolo fondamentale nella prevenzione delle malattie, nella diagnosi, nella terapia e nel continuo miglioramento

della qualità della vita delle persone. La disponibilità sul mercato di farmaci innovativi implica quindi un guadagno in termini di welfare, che è diretta conseguenza di un'etica tesa al contrasto della malattia. La ricerca, la produzione e la distribuzione dei prodotti generano anch'esse impatti sul welfare. Questo si evidenzia nella creazione di occupazione qualificata, nei redditi ridistribuiti, ma anche nelle imposte che alimentano le finanze pubbliche e nella generazione di nuova conoscenza. I profitti delle aziende producono anch'essi benessere, nella misura in cui, reinvestiti, alimentano un circuito virtuoso che produce nuova ricerca e sviluppo<sup>24</sup>.

Lo studio promosso da ALTEMS ha avuto l'obiettivo di costruire un sistema di rilevazione del "valore economico" complessivo, quantificando anche i costi evitati per il trattamento dei pazienti arruolati, derivante dalla conduzione di sperimentazioni cliniche realizzate grazie alla sponsorizzazione dell'industria farmaceutica nella duplice prospettiva, aziendale e del SSN. Questo scopo è stato perseguito attraverso la strutturazione di un pannello di indicatori in grado di rappresentare la performance, in particolare quella economico-finanziaria, nella conduzione delle sperimentazioni. Esso rappresenta un primo passo verso la costruzione di un modello di riferimento per giungere alla gestione strategica della sperimentazione clinica, quale componente essenziale della missione delle aziende sanitarie. Lo studio, inoltre, contribuisce alla crescita della consapevolezza del valore economico sottostante la collaborazione con industrie e altri sponsor per la realizzazione di sperimentazioni cliniche a livello aziendale, regionale e nazionale<sup>22</sup>. Lo sviluppo del modello di rilevazione del valore economico e della performance delle sperimentazioni cliniche è stato progettato prendendo in considerazione:

- la letteratura disponibile a livello nazionale e internazionale;
- le esperienze maturate nell'ambito delle strutture che hanno collaborato allo studio;
- il modello per il calcolo degli "*averted cost*" adottato da Roche per l'analisi sistematica dell'impatto delle sperimentazioni realizzate dall'azienda presso centri di sperimentazione nazionali e denominato ValOR (Valorization Of clinical Research). Il gruppo di lavoro ha effettuato, come prima azione, una capillare revisione della letteratura scientifica selezionando più di 850 articoli. Di questi

sono stati poi esaminati 7 articoli che rispondevano ai criteri di selezione. Dall'analisi dei lavori (di cui 3 nord-americani, 2 europei e 2 asiatici) è emerso un vantaggio economico significativo in termini di spesa sanitaria (farmaceutica e non) per i pazienti arruolati in sperimentazioni cliniche in cui veniva coperto il costo della terapia, degli esami strumentali o di laboratorio e rimborsata la spesa di eventuali ricoveri ospedalieri<sup>22</sup>.

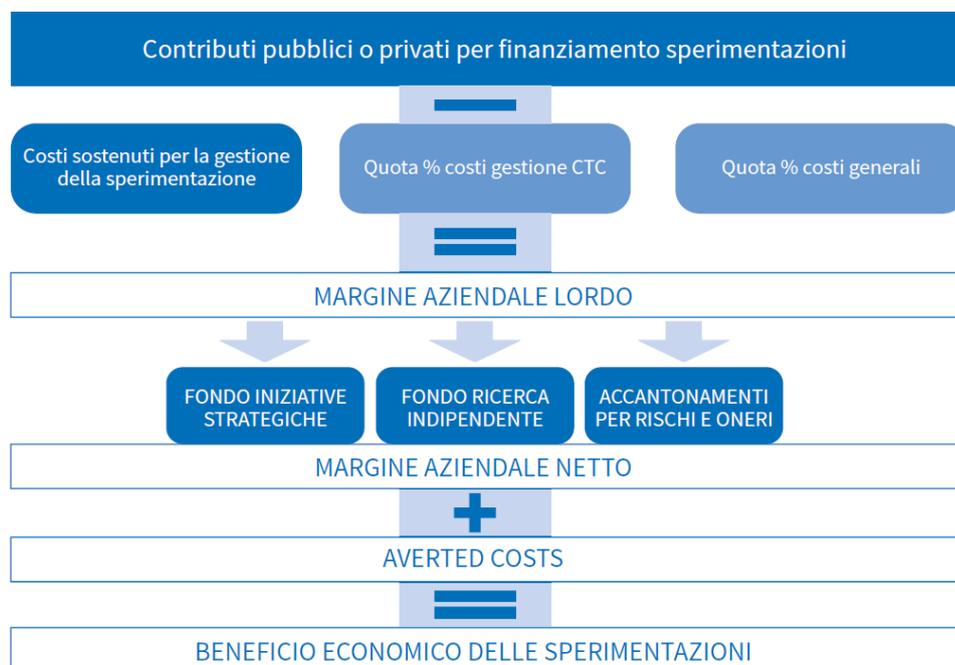
Sulla base della raccolta delle evidenze scientifiche e delle esperienze maturate dai centri collaborativi e da Roche, il lavoro si è sviluppato in quattro momenti.

1. la definizione di un "business model" di riferimento relativo alle sperimentazioni cliniche quale contesto nel quale inquadrare il sistema di indicatori;
2. l'identificazione di un set di indicatori per la valorizzazione economica delle sperimentazioni cliniche nell'ambito delle aziende sanitarie;
3. la selezione di un sottoinsieme di indicatori per lo svolgimento dell'indagine;
4. la computazione degli indicatori selezionati utilizzando i dati raccolti presso i due siti di sperimentazione<sup>22</sup>.

### ***1.2.2 Il business model delle sperimentazioni cliniche***

Considerando l'ampia autonomia di cui godono, per statuto, tutte le aziende sanitarie, e che per le Aziende Ospedaliere Universitarie e per gli IRCCS l'attività di ricerca clinica rientra nella missione istituzionale dell'azienda stessa, è da considerarsi legittima, sotto il profilo istituzionale, l'azione propositiva dell'azienda sanitaria nella promozione dell'attività di sperimentazione clinica anche attraverso la conclusione di accordi economici con aziende industriali interessate a sponsorizzare la realizzazione di studi clinici. Oltre all'assistenza sanitaria e alla didattica, la ricerca è, infatti, certamente il terzo elemento caratterizzante la missione di un'azienda sanitaria. Tuttavia, l'attenzione del management delle aziende sanitarie è stata tradizionalmente dedicata all'ottimizzazione dei processi di assistenza e cura che costituiscono, ragionevolmente, il cuore dell'attività delle aziende stesse. Meno attenzione è stata posta allo sviluppo di approcci manageriali innovativi per le attività didattiche e di ricerca. Nell'ambito del management delle sperimentazioni cliniche, infatti, l'investimento sullo sviluppo dei modelli organizzativi e gestionali non è apparso mai centrale – se non in rari casi – nelle strategie delle aziende sanitarie<sup>22</sup>.

L'attenzione su questi aspetti si è recentemente riaccessa in seguito all'approvazione del Regolamento europeo n. 536/14 sui clinical trial che impone un cambio di passo in termini di assetti istituzionali a livello di sistema ma anche in termini di processi di organizzazione e gestione delle attività. Quello delle sperimentazioni cliniche si configura già come un “mercato” competitivo in cui i diversi Paesi e, al loro interno, i singoli ospedali lavorano per ritagliarsi ruoli sempre più importanti. L'approvazione del Regolamento ridefinisce le regole di tale competizione e spinge il Paese, le Regioni e le Aziende Sanitarie ad adattare organizzazioni, processi e procedure per rendere la propria offerta attrattiva. Nello stesso tempo le aziende sanitarie sono chiamate a perfezionare i loro modelli organizzativi e gli strumenti di gestione delle sperimentazioni cliniche in modo da garantire affidabilità e livelli di qualità adeguati ai requisiti previsti della Good Clinical Practice (GCP). Tra questi è certamente centrale la definizione di un sistema di programmazione e controllo della gestione della sperimentazione clinica fondato su un sistema di indicatori di performance economico-finanziaria e non solo. Questo sistema deve essere costruito alla luce di un modello di business delle sperimentazioni cliniche. La Figura 1.1 descrive il possibile modello di business caratterizzante un'azienda sanitaria<sup>22</sup>.



**Figura 1.1. Il business model delle sperimentazioni cliniche in un'azienda sanitaria**  
 Fonte: elaborazione ALTEMS

Il modello proposto si caratterizza per alcune assunzioni di base:

- l'azienda sanitaria, conducendo una sperimentazione clinica, acquisisce fondi dagli sponsor (aziende private o enti pubblici);
- tali fondi devono essere dimensionati per coprire gli extra-costi sostenuti per la gestione dei pazienti nell'ambito della sperimentazione (NB: i costi ordinari sono coperti dal finanziamento garantito dal SSN sia per i pazienti ricoverati sia per quelli ambulatoriali);
- per il trattamento di pazienti arruolati nella sperimentazione clinica il costo della gestione a carico del SSN tende a ridursi per effetto dei costi non sostenuti dall'azienda sanitaria per l'acquisto di tecnologie che altrimenti avrebbe dovuto utilizzare. In particolare non vengono sostenuti i costi per procedure diagnostiche, dispositivi medici o altri materiali di consumo utilizzati per la cura dei pazienti arruolati ed anche i costi dei farmaci somministrati nel braccio sperimentale e nel braccio di controllo (es: costo di farmaci non oggetto di sperimentazione ma forniti in quanto terapia di background che sarebbe stata somministrata a tutti i pazienti indipendentemente dalla loro partecipazione alla sperimentazione);
- i fondi finanziati dal promotore dello studio devono essere in grado di sostenere sia la quota dei costi generali aziendali sia i costi dei servizi di gestione specificamente dedicati alle sperimentazioni (es: i costi di un Clinical Trial Center);
- i fondi per le sperimentazioni devono permettere di garantire (i) un'adeguata incentivazione al lavoro scientifico e allo sforzo lavorativo delle diverse categorie professionali coinvolte ai quali viene richiesto un impegno aggiuntivo in termini di tempi e impegno lavorativo; (ii) l'acquisizione di prestazioni professionali integrative destinate alle attività di data management, supporto statistico e controllo di qualità;
- una quota dei fondi deve essere dedicata a coprire i costi dei programmi di formazione per la qualificazione del personale al fine di ottenere un'adeguata qualificazione tecnica e metodologica;
- garantire all'azienda di generare margini utili a finanziare propri progetti di ricerca indipendente o costi generati dalla partecipazione a progetti di ricerca non profit;

- il beneficio economico che l'azienda ottiene deriva dai contributi forniti dallo sponsor, dai risparmi conseguiti per i costi evitati (*averted cost*) e dall'opportunità di finanziare proprie iniziative spontanee di ricerca indipendente. Questo beneficio economico si somma al beneficio clinico legato al trattamento dei pazienti<sup>22</sup>.

I finanziamenti pubblici o privati per la conduzione di attività di sperimentazioni cliniche vengono utilizzati per coprire i costi diretti della gestione delle attività di sperimentazione (ad es. costi del personale dipendente e del personale dedicato, quali infermieri di ricerca e data manager, e costi sostenuti per beni e servizi a supporto della ricerca). Inoltre essi sono destinati a coprire i costi generali sostenuti dall'azienda ed i costi indiretti di gestione e coordinamento delle attività da parte del Clinical Trial Center. Potrebbe residuare una quota di finanziamento, da destinare a fondi di iniziativa strategica, fondi per la ricerca indipendente e fondi di accantonamento per rischi e oneri connessi all'attività di sperimentazione. Qualora l'azienda realizzi un margine aziendale netto, questo viene sommato agli *averted cost*, o risparmi, e ciò concorre a determinare il beneficio economico derivante dalle sperimentazioni cliniche<sup>22</sup>.

### ***1.2.3 Il metodo di calcolo dei costi evitati: il modello ValOR***

La corretta gestione delle sperimentazioni cliniche all'interno dell'azienda sanitaria si fonda su tre elementi.

1. Un **posizionamento strategico**, ovvero l'esplicitazione di una strategia aziendale che definisca il portafoglio delle attività sperimentali in termini di aree cliniche preferenziali (es: oncologica, cardiovascolare ecc.) e di tipologia di studio realizzabile (es: fasi I, II, III, IV).
2. Un **modello organizzativo** di gestione che definisca le attività da gestire a livello aziendale, dipartimentale e a livello di singolo progetto responsabile per la gestione clinica dei pazienti e il monitoraggio delle attività.
3. Un **sistema di gestione** come le dotazioni informatiche in grado di gestire la sperimentazione a livello sia clinico sia gestionale (Clinical Trial Management System, CTMS ecc...).

La gestione integrata di questi aspetti è spesso affidata ad unità organizzative specifiche identificate come *Clinical Trial Center* o *Unit*<sup>22</sup>.

In questo modello gestionale trova spazio lo sviluppo di un sistema di programmazione e controllo (es: nei sistemi gestionali) con lo scopo di governare in modo efficace ed efficiente le risorse assegnate alle sperimentazioni cliniche. Tale sistema si basa su una griglia di indicatori in grado di catturare le dimensioni chiave della performance organizzativa. Il gruppo di lavoro costituito da ricercatori ALTEMS e referenti della Fondazione Policlinico A. Gemelli e della ASST Papa Giovanni XXIII, con la partecipazione di Roche, ha progettato e sintetizzato una griglia di 17 indicatori. Gli indicatori sono costruiti per indagare 4 diverse aree:

1. i ricavi (sia quelli preventivati sia quelli effettivamente conseguiti);
2. l'attività di sperimentazione (con indicatori riferiti alla numerosità dei pazienti programmati e arruolati);
3. i costi evitati e gli altri benefici economici legati all'attività;
4. gli altri aspetti economici.<sup>22</sup>

Tutti gli indicatori sono riportati dettagliatamente in Appendice 1.

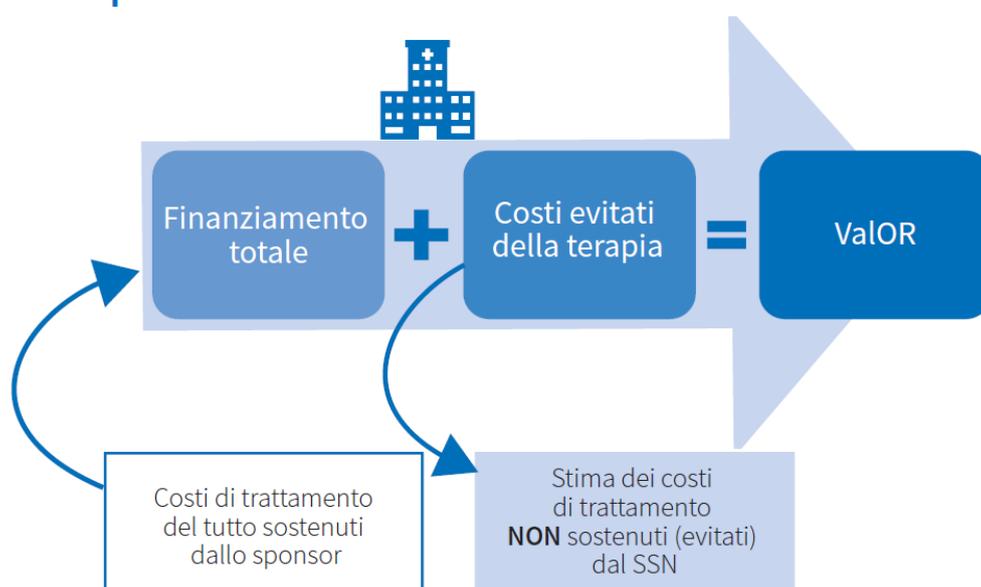
Lo studio ha previsto la sperimentazione di un sottoinsieme degli indicatori costruiti. In particolare, sulla base della disponibilità dei dati e dei tempi dello studio, l'attenzione si è concentrata sull'indicatore #4: "*Ricavi cumulativi per studio*" e sull'indicatore #12: "*Costo evitato totale*". Dalla combinazione di questi due indicatori ne è stato computato uno sintetico che esprime l'effetto "leva" generato dall'investimento effettuato dall'azienda industriale, attraverso il finanziamento riconosciuto per la sperimentazione, e il Costo evitato totale. L'indicatore si esprime come 
$$\text{Effetto leva} = \frac{\text{Ricavi cumulativi per studio} + \text{Costo evitato totale}}{\text{Ricavi cumulativi per studio}}$$

L'indicatore può assumere valori tra 1 e infinito. Se superiore a 1 esprime il moltiplicatore e quindi la potenza dell'effetto "leva" generato dall'investimento dell'azienda<sup>22</sup>.

Per la valutazione dei costi evitati totali è stato costruito un modello confrontando (e successivamente validando) quello proposto nel progetto ValOR di Roche (*cfr. Figura 1.2*). Il modello definisce il valore prodotto dalle attività di sperimentazione, per le strutture ospedaliere, come la somma di due componenti: i **finanziamenti**

**ricevuti** (ovvero la somma dei Ricavi cumulativi per studio, derivanti dal finanziamento della sperimentazione, che include tutti i costi per la gestione del paziente) e gli **averted cost**, ovvero la stima dei costi risparmiati dal SSN/SSR (Costi evitati totali) in quanto il costo delle terapie farmacologiche per i pazienti arruolati nei protocolli di ricerca viene sostenuto da soggetti terzi (sponsor/aziende farmaceutiche)<sup>22</sup>.

## ValOR: valorizzazione economica degli studi clinici dal punto di vista dell'azienda sanitaria - Modello



*Figura 1.2. Rappresentazione del modello ValOR di Roche*

### **1.2.4 Risultati e conclusioni**

I risultati derivano dall'analisi dei dati forniti da Roche e dalle due strutture coinvolte (Fondazione Policlinico A. Gemelli e ASST Papa Giovanni XXII). I dati raccolti da Roche con il modello ValOR, riguardano il numero di studi che Roche ha sponsorizzato presso le due strutture per il periodo compreso tra il 2011 e il 2016.

Per la Fondazione Policlinico A. Gemelli, nel periodo di riferimento, sono stati sponsorizzati da Roche 18 studi, per un totale di 91 pazienti trattati e tale attività ha prodotto un investimento totale pari a circa 2 milioni di euro. Tale valore è dato dal totale delle *fee* pagate per i pazienti arruolati pari a 956 mila euro più il rimborso delle terapie, che ha generato un risparmio in termini di costo evitato per farmaco per

SSN/SSR pari a 1 milione di euro circa. Se si osserva poi l'andamento nel tempo, si osserva un trend in netto incremento dal 2011 al 2016. Solo nel 2016 sono stati finanziati progetti per 264 mila euro e trattati 26 pazienti, producendo un risparmio per SSN/SSR in termini di costo evitato per il farmaco pari a 401 mila euro<sup>22</sup>.

Presso l'ASST Papa Giovanni XXIII, invece, nel quinquennio analizzato sono stati condotti 22 studi per un totale di 169 pazienti arruolati e trattati nell'ambito degli studi di riferimento. Questi hanno generato un investimento stimato totale di oltre 4 milioni di euro, dato da 1,8 milioni riferiti ai 169 pazienti inseriti nelle sperimentazioni e 2,5 milioni come costo dei farmaci non sostenuto dal SSN per i pazienti inseriti negli studi<sup>22</sup>.

Inoltre è stato calcolato l'indicatore "effetto leva" generato dall'investimento effettuato da Roche, attraverso il finanziamento riconosciuto per la sperimentazione. In merito all'effetto leva (o effetto moltiplicatore) è visibile una corrispondenza del valore registrato nelle due aziende sanitarie e, in entrambi i casi, l'effetto leva esiste ed appare rilevante. Ogni euro incassato dalla Fondazione Policlinico A. Gemelli grazie ai finanziamenti dell'industria si traduce in 2,37 € di costi evitati; a Bergamo per ogni euro incassato se ne risparmiano 2,87. Infine sono stati correlati i dati raccolti per le due strutture al fine di dimostrare un'effettiva relazione tra il numero di pazienti trattati e i costi evitati. Tale analisi è stata condotta utilizzando l'indice di Pearson che assume un valore compreso tra  $-1 \leq \rho \leq 1$ . Per l'ASST di Bergamo si registra una debole correlazione tra pazienti trattati e i costi risparmiati: l'indice rho ( $\rho$ ) risulta essere pari a 0,317326. Per la Fondazione Policlinico A. Gemelli esiste una correlazione moderata: l'indice  $\rho$  risulta essere pari a 0,658381. Questi risultati suggeriscono che la numerosità dei pazienti arruolati in sperimentazione, pur essendo certamente rilevante, è forse meno importante rispetto alle caratteristiche dello studio in termini di tecnologia considerata e valore dei comparatori attivi considerati<sup>22</sup>.

In conclusione, lo studio condotto da ALTEMS ha permesso di costruire e sperimentare una metodologia per la stima del valore economico associata alla conduzione delle sperimentazioni cliniche tenendo conto del valore dei costi evitati per il trattamento di pazienti arruolati in sperimentazioni sponsorizzate. A livello scientifico questo studio si inserisce tra i pochi che, a livello globale, hanno affrontato congiuntamente la questione metodologica della valutazione delle

performance delle attività sperimentali e l'applicazione empirica del metodo in due contesti reali. Oltre alle rilevanti implicazioni scientifiche, è nel contesto manageriale e istituzionale del SSN che vanno ricercate le maggiori implicazioni dello studio<sup>22</sup>.

Il lavoro garantisce uno strumento operativo a chi gestisce, a vario titolo, le sperimentazioni cliniche. Il sistema di indicatori offre un sistema di valutazione a 360° sia degli aspetti economici sia di quelli qualitativi della sperimentazione.

L'analisi condotta conferma e rinforza la sensazione che i fee riconosciuti dalle aziende industriali alle aziende sito di sperimentazione rappresentano solo una parte del valore economico generato. Concentrando l'attenzione solo sulle sperimentazioni di ambito oncologico i dati raccolti presso i due siti di sperimentazione mostrano come il valore economico legato alla stima dei costi evitati sia circa tre volte il valore del finanziamento derivante dalla convenzione fatta con l'industria che conduce la sperimentazione in azienda. In particolare monitorando l'attività di ricerca condotta dal 2011 al 2016 in due aree terapeutiche, sono stati stimati risparmi pari a circa 2 milioni di euro per le due strutture oggetto di studio. Applicando il modello a tutti gli studi condotti da Roche in Italia in ambito onco-ematologico nel periodo 2011-2016, si osserva che a fronte di un totale patient fee di 66,6 milioni di euro, il totale del risparmio per farmaco è stato di 84,6 milioni, con un impatto totale sul sistema sanitario pari a 151,3 milioni. Se tale dato venisse confermato a livello nazionale, gli averted cost potrebbero aggirarsi tra i 320 e i 360 milioni di euro per il 2015<sup>22</sup>.

Le implicazioni economiche al livello di sistema appaiono, dunque, di estremo rilievo soprattutto considerando che grazie alla sperimentazione, a fronte di un valore terapeutico aggiuntivo – quello legato al farmaco sperimentale –, non si sostiene alcun costo. Questa considerazione conduce ad un'ulteriore considerazione di ordine economico. Il costo evitato, infatti, al momento attuale non ha una sua rappresentazione contabile nel bilancio delle aziende sanitarie. La quantificazione di questo valore dovrebbe, invece, trovare considerazione nella definizione delle assegnazioni dei budget a preventivo alle aziende sanitarie per la spesa farmaceutica<sup>22</sup>.

Tali considerazioni dovrebbero incrementare l'interesse dei responsabili a livello aziendale, regionale e nazionale, ad attuare politiche di investimento che promuovano le sperimentazioni cliniche e che considerino quella delle

sperimentazioni cliniche una priorità nel quadro delle opportunità di sviluppo strategico aziendale.

### **1.3 LE SPERIMENTAZIONI CLINICHE IN ITALIA**

#### ***1.3.1 Quadro generale***

L'Italia si è da sempre distinta per il suo impegno nella promozione del benessere e della salute dei cittadini, esportando, a volte, in Europa e nel mondo, modelli tecnologici, socioeconomici e sanitari all'avanguardia. Gli studiosi italiani hanno da sempre mostrato uno spiccato interesse per la ricerca in ogni settore scientifico-tecnologico, in particolare quella in ambito biomedico.

Oltre alla vocazione di ricerca scientifica perseguita dal mondo accademico e sanitario, l'Italia è dotata di un robusto apparato normativo e regolatorio che vigila sull'intero processo sperimentale e garantisce l'applicazione dei principi internazionali che regolano l'attività di ricerca, nonché il rispetto delle norme giuridiche europee e nazionali.

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) effettua il monitoraggio di tutte le sperimentazioni cliniche condotte in Italia attraverso uno strumento dedicato, l'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica (OsSC). L'OsSC, istituito nel 2000 e gestito dall'AIFA, raccoglie i dati di tutte le ricerche cliniche condotte a livello nazionale e consente la condivisione delle informazioni a beneficio dei pazienti e degli operatori. Esso rappresenta lo strumento operativo per la gestione dell'iter autorizzativo delle sperimentazioni cliniche (Fasi I-IV) che si svolgono in Italia e permette di fotografare in tempo reale l'andamento della ricerca clinica nel nostro Paese. La sua funzione è quella di consentire l'acquisizione delle domande di sperimentazione clinica comprensive di tutta la documentazione allegata, in contemporanea per AIFA in qualità di Autorità Competente e per il Comitato etico coordinatore, nonché per tutti i Comitati etici di riferimento per le singole sperimentazioni. In ambito europeo, l'OsSC rappresenta un modello di piattaforma e-submission, workflow e banca dati sulla sperimentazione clinica dei medicinali, sia per quanto riguarda la gestione telematica dei flussi autorizzativi e della documentazione fra Regioni, Autorità Competente, Comitati Etici, Promotori, Organizzazioni di Ricerca a Contratto, centri clinici e banca dati Europea EudraCT,

sia per l'attività di informazione rivolta periodicamente agli operatori e ai cittadini, attraverso il Rapporto Nazionale sulla Sperimentazione Clinica.

La Federazione Italiana Aziende Sanitarie e Ospedaliere (FIASO), nell'ottobre 2018, ha reso noti i dati sugli andamenti delle sperimentazioni cliniche nel nostro Paese. Nel triennio 2013-2015, i trial riguardanti nuovi medicinali sono stati 6.332 (4.409 for profit e 1.923 no profit), a cui vanno aggiunti gli studi sui nuovi dispositivi medici (507, 202 for profit e 305 no profit), gli osservazionali (2.865, 610 for profit e 2.986 no profit) e altre sperimentazioni (2.865, 522 for profit e 2.343 no profit), per un totale di 13.300 studi clinici, con una media di 317 studi per azienda nei tre anni. Ovvero più di 100 all'anno per ognuna delle 41 Aziende Ospedaliere, Aziende Ospedaliero-Universitarie e Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) esaminati<sup>25</sup>.

Si tratta di un dato in crescita rispetto agli anni precedenti ma che deve essere analizzato più a fondo, soprattutto perché il 17° Rapporto Nazionale di Farmindustria sulla sperimentazione clinica dei medicinali in Italia mostra dati divergenti. Le sperimentazioni cliniche, in termini assoluti, sono diminuite, scivolando dalle 880 del 2008 alle 564 registrate dall'Osservatorio AIFA nel 2017. Sorge dunque il dubbio se questi dati vadano letti in senso ottimistico o pessimistico; cioè se sia più positivo il dato globale del triennio riportato da FIASO o se sia più preoccupante il dato annuo registrato da AIFA. Innanzitutto si deve considerare che a fronte di una diminuzione del numero assoluto delle sperimentazioni registrate nel 2017, si è assistito ad un incremento dei trial complessi e di quelli di fase I. Secondo i dati FIASO, infatti, le quote relative alle sperimentazioni di Fase I nel quinquennio 2013-2017 sono salite dall'11.7% al 14%<sup>25</sup>. Come spiega il prof. Americo Cicchetti, direttore di ALTEMS (Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari) *“da un punto di vista economico, al sistema sanitario, convengono le sperimentazioni di Fase III, che includono un maggior numero di pazienti trattabili con farmaci sperimentali ma senza spese. Tuttavia, i trial clinici di Fase I offrono un maggior livello di qualificazione ai centri di sperimentazione. In un certo senso, quindi, gli studi di Fase I sono un investimento per il sistema, mentre quelli di Fase III rappresentano lo sfruttamento di un investimento realizzato in precedenza”*<sup>25</sup>.

Il progetto svolto da FIASO ha dato anche voce ai ricercatori. La maggior parte dei PI intervistati lamenta l'assenza di un adeguato supporto sul piano amministrativo e l'esistenza di procedure complesse per la stipula dei contratti e per il rilascio delle delibere. Inoltre, non tutti i Comitati Etici hanno tempi di approvazione rapidi, e molti istituti non conferiscono il giusto peso alle figure del Data Manager o dell'infermiere di ricerca, che seguono le fasi tecniche della sperimentazione. D'altra parte, poter disporre di personale competente, di dotazioni tecnologiche e infrastrutturali all'avanguardia, facilita l'avanzamento dei lavori e il raggiungimento degli obiettivi<sup>25</sup>.

Se guardiamo allo scenario europeo, nonostante la quota significativa di studi condotti, negli ultimi anni l'attrattiva dell'Italia e dell'Europa nel campo delle sperimentazioni cliniche a livello globale sembra deteriorarsi in favore di Paesi emergenti come i Paesi dell'Europa orientale o la Cina. Come riporta il documento (2016) della Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti (FADOI) sulla ricerca clinica, a livello europeo si evidenzia, una sensibile riduzione degli studi non profit (-48% dal 2009)<sup>26</sup> e, seppur in misura minore, anche della sperimentazione clinica con sponsor industriale<sup>27</sup>.

In una classifica formulata utilizzando il Clinical Trial Attractiveness Index, l'Italia non compare tra i primi 30 Paesi con più elevato livello di attrattiva per la ricerca clinica<sup>28</sup>, e questo spiega almeno in parte il basso rapporto tra fatturato e investimento dell'industria (circa 6%, contro il 20,3% della media europea<sup>29</sup>).

Un più recente contributo di Gehring et al.<sup>30</sup>, finalizzato a valutare i principali fattori attrattivi degli investimenti di impresa in sperimentazioni cliniche, ha evidenziato come i processi di approvazione da parte dei Comitati Etici (numerosità/centralizzazione della loro attività e tempi di approvazione dei protocolli di ricerca), la capacità di reclutamento dei pazienti e l'organizzazione della ricerca nei centri sperimentali (tempi di autorizzazione da parte delle Direzioni Aziendali, standardizzazione dei contratti con le imprese ed efficiente gestione delle diverse fasi degli studi clinici) siano tra i *driver* più importanti della localizzazione dell'attività di sviluppo clinico da parte delle imprese, insieme al contesto economico costituito dall'ampiezza del mercato e dalla stabilità delle condizioni di accesso dei farmaci. Da questa analisi emerge come la capacità di gestire l'attività sperimentale, che

rivela indirettamente la rilevanza strategica ad essa attribuita nelle aziende sanitarie e la consapevolezza del potenziale impatto economico della ricerca clinica, sia percepita come particolarmente deficitaria nel nostro Paese<sup>30</sup>.

Le ragioni delle difficoltà sopra riportate sono molteplici e complesse, a partire dalla persistenza di un approccio culturale che vede la ricerca clinica come una spesa e non come un investimento in grado di generare non solo valore scientifico ma anche economico. In Italia esistono condizioni (burocrazia, carenza di agevolazioni fiscali ecc.) poco favorevoli per gli investimenti privati. Inoltre l'Italia mostra quote d'investimento in ricerca e sviluppo, rispetto al Prodotto Interno Lordo (PIL), ben inferiori se confrontate a quelle dei principali Paesi industrializzati, e ben al di sotto della soglia-obiettivo del 3% indicata fin dal 2002 dal Consiglio Europeo<sup>22</sup>.

Negli ultimi anni, tuttavia, è stata colta l'opportunità derivante dall'entrata in vigore del nuovo Regolamento Europeo 536/2014 sullo sviluppo di nuovi farmaci che impone all'Italia e agli altri Paesi europei la definizione di un'organizzazione e di procedure efficienti per l'attivazione degli studi clinici. In questo modo, il nostro Paese potrebbe candidarsi a diventare uno degli "hub" europei per i trial. Numerose sono state le iniziative volte a migliorare l'attrattività e la competitività della ricerca clinica, per generare benefici sia per i pazienti, che potrebbero avere accesso a terapie innovative in tempi rapidi e gratuiti, sia per il SSN, in termini di sostenibilità<sup>22</sup>.

Una delle iniziative proposte dal Ministero della Salute, in accordo con AIFA e ISS, è il Progetto **Fast Track**, che istituisce una procedura – cui possono aderire in maniera volontaria e sottoscritta tutti gli stakeholder interessati e coinvolti nel processo – tesa ad assicurare efficienza, misurabilità e prevedibilità dei tempi, per il corretto avvio delle sperimentazioni cliniche in Italia. Il progetto mira a rafforzare il dialogo tra i diversi attori e a generare proposte condivise di soluzione delle criticità emerse (tempistiche di approvazione da parte dei Comitati Etici e AIFA, ritardi nella stipula dei contratti ecc.)<sup>22</sup>. In tale ambito, è importante citare il progetto pilota promosso dall'AIFA **VHP** per la valutazione congiunta AIFA e Comitati Etici, di cui si parlerà più estesamente nel paragrafo 1.3.3.

Infine, occorre citare il Progetto Ricerca e sperimentazione clinica nelle aziende sanitarie del SSN, condotto da FIASO in collaborazione con Farindustria ed

ALTEMS. Esso nasce dall'esigenza di promuovere la consapevolezza della rilevanza delle attività di ricerca e di sperimentazione nell'ambito delle strategie delle aziende sanitarie pubbliche del SSN. Seppur dotate di alcuni punti di forza (es. elevate competenze scientifiche spendibili, costi di sperimentazione relativamente bassi rispetto ad altri Paesi, buone dotazioni tecnologiche) le aziende sanitarie italiane presentano alcune criticità che ne riducono l'attrattività rispetto ad altri Paesi. Tra queste, l'eccessiva burocratizzazione dei processi di approvazione, l'elevato numero dei comitati etici, i tempi di approvazione dilatati, la variabilità negli schemi contrattuali e la percezione di una mancanza di cultura organizzativa e gestionale rappresentano i principali elementi di ostacolo per lo sviluppo degli investimenti da parte delle imprese<sup>22</sup>. Nonostante, infatti, il riconoscimento globale della qualità della ricerca e dei ricercatori italiani nel campo della medicina, la sua attrattività nel campo delle sperimentazioni cliniche sembra risentire di problematiche legate alle condizioni istituzionali di contesto e all'efficienza nella gestione dei processi gestionali di supporto. La mancanza di evidenze scientifiche forti e la scarsa diffusione di modelli strutturati di gestione integrata delle sperimentazioni cliniche hanno spesso comportato che il sistema delle aziende sanitarie non si è sempre dimostrato pronto al governo efficace delle sperimentazioni. Questo delinea l'esigenza di individuare un modello che, attraverso una gestione efficiente delle sperimentazioni cliniche, possa determinare un valore aggiunto per l'intero sistema<sup>22</sup>. Un supporto in tal senso è fornito dal contributo **Creating Shared Value**, di Porter e Kramer del 2011<sup>31</sup>. Gli autori identificano un modello partendo dal presupposto che nessuna azienda o struttura è un'entità a sé stante, ma il successo di tutte le imprese è influenzato dai servizi di supporto e dalle infrastrutture che le circondano. Le aziende, afferma Porter, devono attivarsi per riconciliare business e società. La strada da percorrere è quella di "*creare valore condiviso*", ovvero creare valore economico in modalità tali da generare contemporaneamente valore per l'azienda e per la società, rispondendo sia alle necessità dell'azienda che a quelle sociali. Il concetto di valore condiviso integra l'idea di *responsabilità sociale*. Secondo gli autori occorre un approccio innovativo alla sostenibilità che veda la crescita sociale come un obiettivo centrale e non ancillare<sup>31</sup>.

Definire un tale modello risulta strategico per chi lo adotta, in quanto risulta attrattivo per le aziende o enti che vogliono investire in attività di ricerca e quindi un vantaggio economico per l'azienda/regione/Paese. Inoltre, comporta un vantaggio clinico per il paziente che potrebbe beneficiare di farmaci e dispositivi non ancora disponibili in commercio e, dal punto di vista dell'azienda, questo comporta una maggiore visibilità nazionale e internazionale<sup>22</sup>.

Lasciando da parte alcuni limiti sopra menzionati, la situazione nazionale italiana risulta soddisfacente, anche se ancora migliorabile. Le regole dell'Unione Europea, inoltre, stanno cambiando e la competizione con gli altri Paesi sta crescendo. È necessario, dunque, applicare modelli organizzativi nuovi che rinforzino i punti di debolezza, e permettano a clinici e ricercatori di procedere senza intoppi per migliorare lo scenario e rimanere attrattivi e competitivi.

Qui di seguito sono analizzati in maggiore dettaglio i dati contenuti nel *17° Rapporto Nazionale* sulla sperimentazione clinica dei medicinali in Italia, redatto da AIFA.

### ***1.3.2 Il Rapporto Nazionale 2018***

In Italia, l'Agenzia Italia del Farmaco (AIFA) redige annualmente un rapporto sulla sperimentazione clinica dei medicinali nel nostro Paese. L'ultimo rapporto pubblicato è quello del 2018, contenente i dati relativi all'anno 2017 (17° Rapporto Nazionale Anno 2018)<sup>32</sup>.

Dal Rapporto emerge che nel 2017 il numero totale delle Sperimentazioni presentate in Italia è diminuito; nonostante ciò, la percentuale delle sperimentazioni condotte in Italia rispetto al resto d'Europa è rimasta sui livelli storici (18%)<sup>32</sup> (*cfr Tab. 1.2*). Questo potrebbe essere dovuto in parte ad una riduzione delle sperimentazioni globali o europee. Il dato potrebbe risentire, inoltre, dei nuovi approcci nelle strategie di sviluppo dei farmaci, come l'uso sempre più diffuso di trials "complessi", che racchiudono in una singola *application* due o anche più trial, che in passato sarebbero stati presentati come trial individuali, anche di fasi differenti. Quest'ultima ipotesi è supportata dal fatto che l'unica fase di trial in aumento è quella che viene ricondotta sotto la definizione di fase I (*cfr Fig. 1.3*), che però è rappresentata prevalentemente da trials complessi (fase I-II o I-III) piuttosto che da trials tradizionali di fase I<sup>32</sup>.

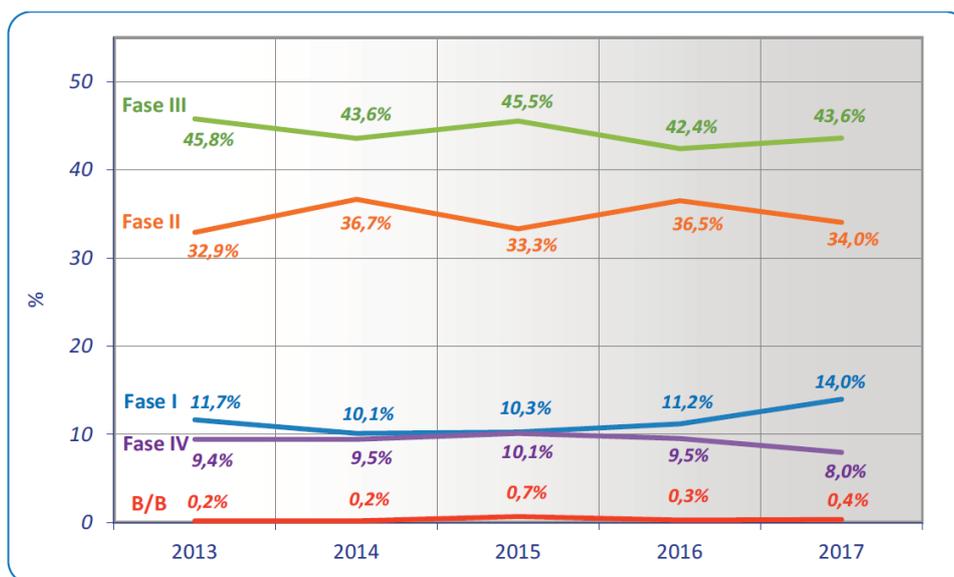
**Sperimentazioni per anno: confronto Unione Europea – Italia**  
(quinquennio)

Anno	SC in UE *	SC presentate in Italia **	% Italia / UE	SC autorizzate in Italia ***	% Italia / UE
2013	3.383	/	/	583	17,2
2014	3.249	723	22,3	592	18,2
2015	3.918	744	19,0	672	17,2
2016	3.255	767	23,6	660	20,3
2017	3.125	669	21,4	564	18,0

**Tabella 1.2. Sperimentazioni per anno: Confronto UE – Italia**

*Il numero di sperimentazioni cliniche nell’Unione Europea è stato ricavato dalle statistiche pubblicate sul sito EudraCT (<https://eudract.ema.europa.eu/statistics.html>)*

**Sperimentazioni per anno e fase**  
SC autorizzate nel quinquennio: 3.071



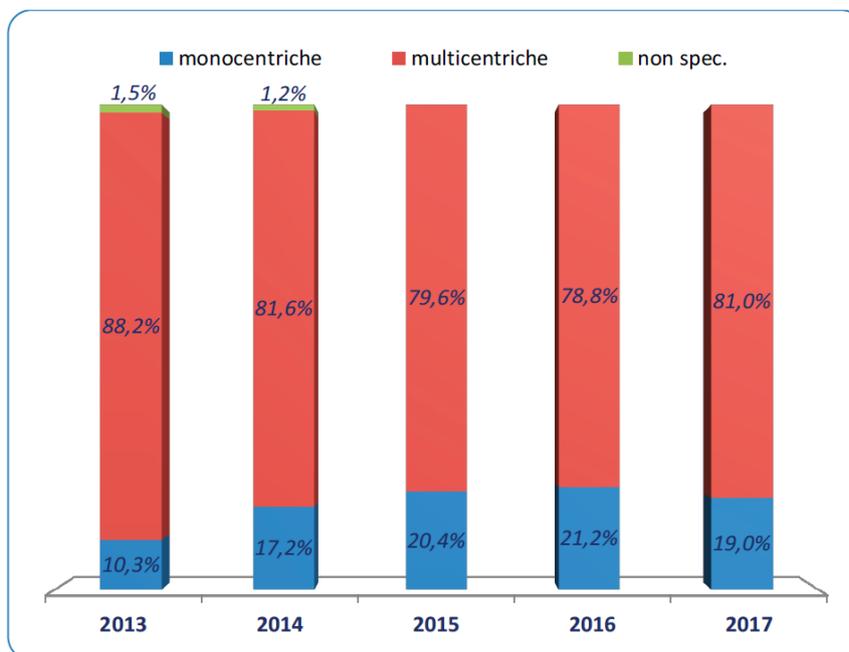
**Figura 1.3. Sperimentazioni per anno e fase**

*L’unica fase di trial in aumento è quella che ricondotta sotto la definizione di fase I*

In relazione alla tipologia, nel 2017 si rileva un lieve trend in aumento delle sperimentazioni multicentriche (81%) rispetto alle sperimentazioni monocentriche (19%) (cfr Fig. 1.4). Riguardo, invece, alla nazionalità delle sperimentazioni, si evince che delle 564 sperimentazioni cliniche autorizzate in Italia nel 2017, 438

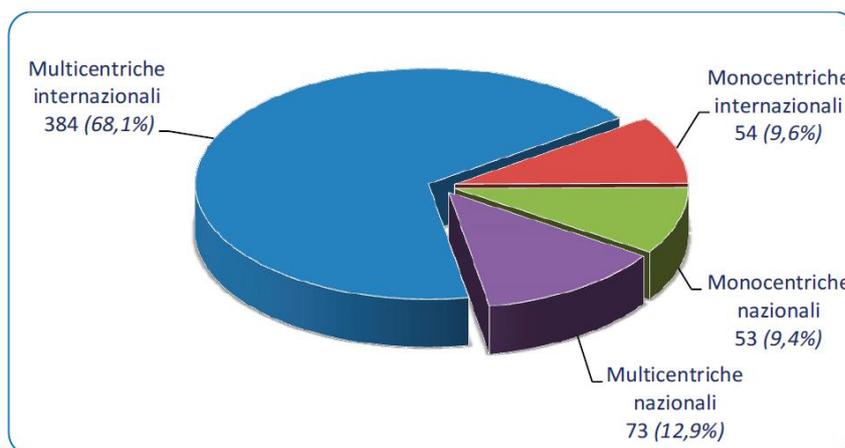
(77,7%) sono a carattere internazionale e 126 (22,3%) nazionali (cfr Fig. 1.5)<sup>32</sup>. Il dato conferma il trend degli anni precedenti.

**Sperimentazioni per anno e tipologia: monocentrica / multicentrica in Italia**  
SC autorizzate nel quinquennio: 3.071



**Figura 1.4. Sperimentazioni per anno e tipologia monocentrica / multicentrica in Italia**

**Sperimentazioni monocentriche e multicentriche, nazionali e internazionali**  
SC autorizzate nel 2017: 564 di cui 438 (77,7%) internazionali e 126 (22,3%) nazionali



**Figura 1.5. Sperimentazioni monocentriche e multicentriche, nazionali e internazionali**

Nel 2017 sono state autorizzate in totale 564 sperimentazioni cliniche, di cui 438 (77,7%) internazionali e 126 (22,3%) nazionali; 457 multicentriche e 107 monocentriche. Il dato del 77,7% delle sperimentazioni internazionali condotte in Italia rimane pressoché costante rispetto agli anni precedenti.

Circa la metà (42,2%) delle sperimentazioni approvate in Italia è condotta in ambito oncologico ed emato-oncologico (*cfr Tab. 1.3*). anche questo dato è in linea con quello degli anni precedenti.

Un dato interessante è il trend in rialzo dei trials in malattie rare, che rappresentano il 25.5% del totale (contro il 24.8% nel 2016), di cui l'80% sono sperimentazioni profit. Occorre sottolineare che oltre il 31% delle sperimentazioni di fase I è su malattie rare. Le sperimentazioni no profit, inoltre, continuano ad aumentare in percentuale sul totale delle sperimentazioni condotte in Italia, arrivando nel 2017 a quota 26,4%<sup>32</sup>.

**Sperimentazioni per area terapeutica**  
SC autorizzate nel 2017: 564

Area terapeutica	2017			
	SC	%	% cumulata	Δ % 2017/2016
Neoplasie	238	42,2	42,2	6,2
Malattie del sistema nervoso	51	9,0	51,2	0,0
Malattie del sistema ematico e linfatico	36	6,4	57,6	-0,4
Malattie del sistema cardiovascolare	35	6,2	63,8	-0,2
Malattie dell'apparato digerente	30	5,3	69,1	0,6
Malattie del sistema immunitario	24	4,3	73,4	-0,8
Malattie del sistema muscoloscheletrico	20	3,5	77,0	0,2
Malattie virali	19	3,4	80,3	-0,8
Malattie del metabolismo e della nutrizione	18	3,2	83,5	-0,2
Malattie delle vie respiratorie	16	2,8	86,3	-1,6
Malattie dell'app. urogenitale femminile e complicanze della gravidanza	12	2,1	88,5	1,2
Malattie del sistema endocrino	9	1,6	90,1	-0,6
Malattie e anomalie neonatali	9	1,6	91,7	-0,2
Infezioni batteriche e micotiche	8	1,4	93,1	0,0
Malattie della pelle e del tessuto connettivo	8	1,4	94,5	-0,3
Malattie dell'occhio	8	1,4	95,9	-0,7
Anestesia e analgesia	4	0,7	96,6	0,6
Fenomeni genetici	3	0,5	97,2	0,2
Malattie dell'apparato urogenitale maschile	3	0,5	97,7	-0,1
Fenomeni metabolici	2	0,4	98,0	0,2
Malattie otorinolaringoiatriche	2	0,4	98,4	0,0
Disturbi di origine ambientale	1	0,2	98,6	-0,1
Disturbi mentali	1	0,2	98,8	-1,2
Fenomeni del sistema immunitario	1	0,2	98,9	-0,4
Fenomeni e processi psicologici	1	0,2	99,1	0,2
Fenomeni fisiologici	1	0,2	99,3	-0,4
Fenomeni fisiologici dell'apparato digerente e orale	1	0,2	99,5	0,2
Fenomeni fisiologici neuronali e del muscolo scheletrico	1	0,2	99,6	-0,1
Segni e sintomi di condizioni patologiche	1	0,2	99,8	0,2
Trattamenti terapeutici	1	0,2	100,0	0,2
<b>Totale</b>	<b>564</b>	<b>100,0</b>		

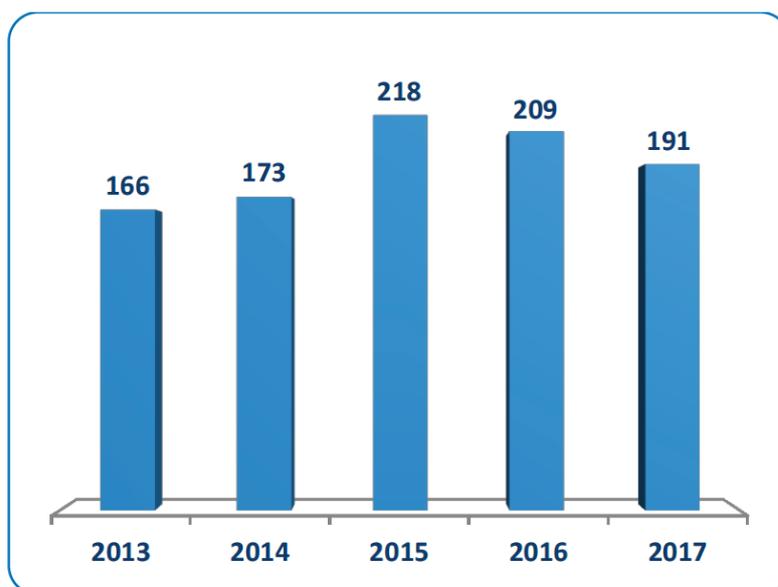
**Tabella 1.3. Sperimentazioni per area terapeutica**

### ***1.3.3 La Voluntary Harmonization Procedure VHP***

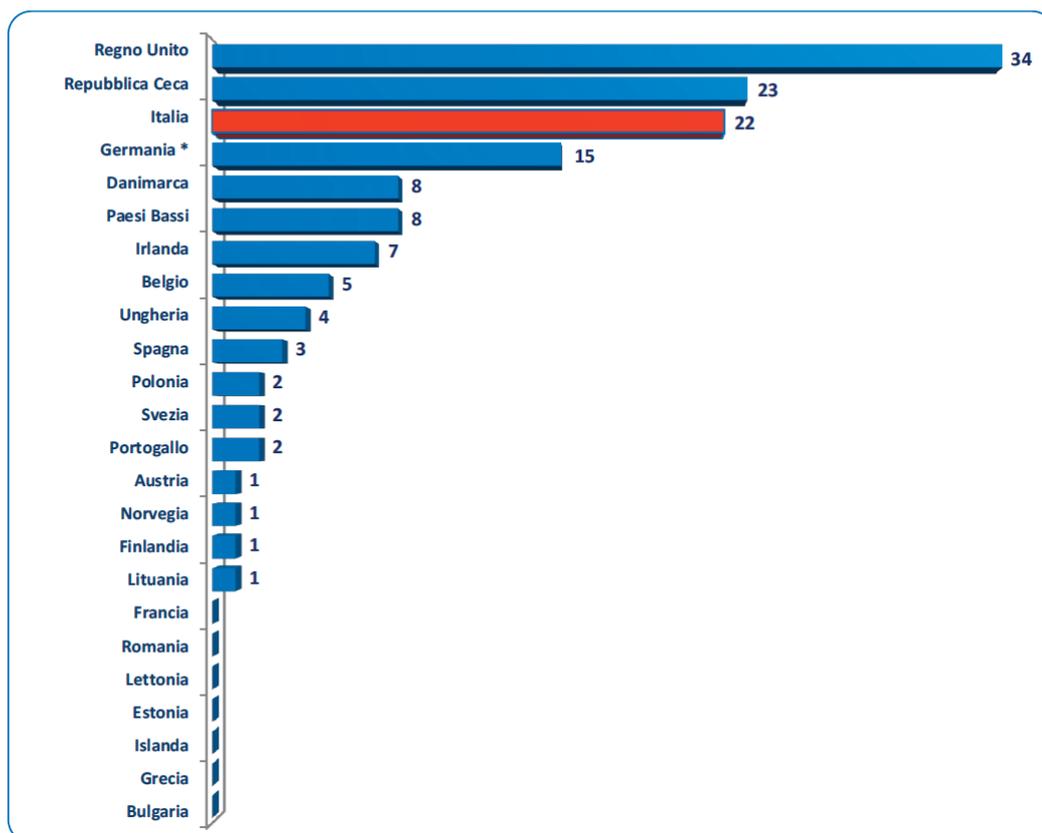
Nel Rapporto AIFA 2018, sono presentati anche i dati relativi alla partecipazione dell'Italia al progetto *Voluntary Harmonization Procedure* (VHP) per la valutazione congiunta dei protocolli clinici che si svolgono in più Stati dell'Unione Europea.

La VHP è un progetto pilota, nato dalla volontà delle Agenzie degli Stati membri europei per favorire l'adeguamento al Regolamento UE n. 536/2014, secondo cui, a partire da Ottobre 2018, la valutazione degli studi clinici sarà coordinata da una singola Autorità competente nazionale che farà da referente e fornirà una prima valutazione dello studio, sulla base della quale le Autorità competenti degli altri Stati membri forniranno i propri commenti e la decisione finale sull'autorizzazione.

La VHP si applica su base volontaria agli studi clinici di fase I-IV multicentrici svolti in più di uno Stato membro dell'UE e permette la valutazione coordinata degli studi clinici in un'unica soluzione contemporanea per tutti gli Stati coinvolti nella sperimentazione. Alla valutazione coordinata segue una fase nazionale accelerata, che consiste nella ratifica, da parte delle Autorità competenti nazionali, della decisione presa in VHP. L'Italia ha aderito ufficialmente al ciclo di VHP iniziate il 1° Gennaio 2015. Anche per le sperimentazioni multinazionali, si è osservata nel 2017 una flessione nel numero totale condotto in Europa (circa -10%), a cui ha corrisposto una lieve flessione nel numero assoluto di richieste di partecipazioni dell'Italia alle VHP (-5%). Tuttavia, sembra che la riduzione globale abbia coinvolto l'Italia in percentuale minore rispetto al resto d'Europa: il nostro Paese si è confermato, infatti, tra i primissimi Reference Member States (terzo posto dopo Regno Unito e Repubblica Ceca)<sup>32</sup> (*cfr Figg. 1.6 e 1.7*).



*Figura 1.6. Sperimentazioni presentate in Europa tramite VHP*



*Figura 1.7. Sperimentazioni seguite nell'anno 2017 come autorità competente referente da ogni singolo Stato membro che aderisce al progetto VHP.*

#### ***1.3.4 La Ricerca Indipendente in Italia: i Bandi AIFA***

L'AIFA è stata la prima Agenzia dei medicinali in Europa ad inserire fra i suoi obiettivi istituzionali la promozione della ricerca scientifica di carattere pubblico, soprattutto in aree di scarso interesse per la ricerca profit. La ricerca indipendente rappresenta uno strumento funzionale ad una migliore programmazione, volto ad aumentare l'efficienza del sistema, sia dal punto di vista della pratica clinica, sia delle decisioni regolatorie, grazie alla disponibilità di *outcome* ad impatto positivo sul servizio sanitario e sulla salute dei cittadini.

Il programma di ricerca indipendente AIFA è rivolto a tutti i ricercatori italiani di istituzioni pubbliche e no profit ed è finanziata da una quota del contributo pari al 5% delle spese promozionali sostenute annualmente dalle Aziende farmaceutiche. I bandi per il finanziamento della ricerca indipendente da parte di AIFA sono pubblicati su base annuale e sono costantemente aggiornati al fine di rispondere in maniera ottimale alle nuove esigenze che si presentano in ambito sanitario.

Il Bando AIFA 2017 sulla Ricerca Indipendente ha incluso tra le tematiche le malattie rare, le malattie pediatriche, la medicina di genere, la sicurezza ed efficacia dei farmaci nelle popolazioni anziana ed ultra-anziana e la resistenza agli antimicrobici. Sono state presentate 428 domande di partecipazione. Il dato risulta in aumento rispetto al Bando 2016 (343 domande) Oltre la metà delle domande è relativa a studi interventistici, equamente distribuiti soprattutto fra le fasi II, III e IV; oltre un terzo sono studi osservazionali e meno del 10% sono revisioni o metanalisi. La maggior parte degli studi presentati afferiva all'area delle malattie rare e a quella delle popolazioni fragili e con polimorbidity. Tutti gli studi sono stati sottoposti alla validazione preliminare per verificare la rispondenza dei protocolli ai requisiti previsti dal bando; tale fase è propedeutica alla valutazione che sarà effettuata da revisori internazionali<sup>32</sup>.

Il nostro Paese conferma, così, la sua vocazione a promuovere e sostenere ogni forma di ricerca scientifica anche (e soprattutto) quella lontana dagli interessi delle grandi aziende farmaceutiche, che nasce dalla pratica clinica quotidiana, dove medici e ricercatori percepiscono lacune conoscitive sui meccanismi patogenetici di una malattia o gravi carenze terapeutiche.

## CAPITOLO 2

### LA NORMATIVA DI RIFERIMENTO IN MATERIA DI SPERIMENTAZIONI

La normativa di riferimento per la conduzione delle sperimentazioni cliniche è ampia ed articolata ed è stata oggetto di varie e sostanziali modifiche ed integrazioni nel corso degli anni, sia in ambito nazionale, che europeo ed internazionale.

Innanzitutto occorre una precisazione terminologica. All'interno della locuzione <<sperimentazioni cliniche>>, non vanno considerate solo le sperimentazioni sui farmaci, ma devono essere comprese tutti gli studi effettuati sull'uomo sia di tipo interventistico (farmaci, dispositivi medici, strumenti diagnostici, metodologie terapeutiche di natura non farmacologica) che non (studi osservazionali).

Le sperimentazioni inerenti i medicinali sono regolamentate da una differente disciplina a seconda che siano svolte con la finalità di realizzare un bene commerciabile (cd. sperimentazioni *profit*) o che siano realizzate solo ai fini del progresso generale della scienza medica (cd. sperimentazioni *non profit*). Le prime, sono state disciplinate inizialmente dal decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 200; le seconde sono state per la prima volta regolamentate dal decreto ministeriale 17 dicembre 2004. Quanto alle sperimentazioni aventi come oggetto i dispositivi medici, sono disciplinate dal decreto legislativo 25 gennaio 2010, n. 37<sup>2</sup>.

La normativa di riferimento che verrà enunciata in questo capitolo, tuttavia, non può dirsi esaustiva della intera disciplina sia perché occorre fare riferimento alla normativa di rango comunitario ed extra-comunitario in continuo aggiornamento, sia perché la tematica delle sperimentazioni cliniche risulta, nella pratica attuazione, trasversale ad altri ambiti di preminente interesse. Ciò nonostante, molto scarna è la produzione bibliografica in materia e quasi del tutto assenti sono le pronunce giurisprudenziali che possono contribuire a chiarire i dubbi che emergono dalla disamina della vasta produzione normativa<sup>2</sup>.

## 2.1 I PRINCIPI ETICI GENERALI E LA LEGISLAZIONE INTERNAZIONALE

La normativa volta a disciplinare la sperimentazione clinica è definibile una normativa “giovane”. I primi documenti furono stilati a partire dalla metà del secolo scorso e furono animati dal dibattito internazionale sulla sperimentazione umana e, più in generale, sulla tutela dei diritti dell’uomo nell’ambito della medicina. Dibattito che si fece particolarmente acceso in quegli anni, in seguito alla scoperta dei crimini nazisti perpetrati nei campi di concentramento e grazie alla neonata consapevolezza che non esisteva alcuna legge o dichiarazione internazionale che stabilisse quali esperimenti medici sull’uomo fossero ammessi e quali fossero illeciti.

Il primo atto è rappresentato dal **Codice di Norimberga** (1946)<sup>15</sup> e dalla successiva **Dichiarazione di Helsinki** (1964)<sup>17</sup>. Quest’ultima configura, di fatto, il codice deontologico per i ricercatori ed il punto di riferimento di tutte le linee guida recepite all’interno dei diversi ordinamenti giuridici. Hanno fatto seguito, nel tempo, altri fondamentali documenti internazionali, tra cui il **Belmont Report** (1979)<sup>19</sup> e la Convenzione dei diritti dell’uomo e la biomedicina, nota come **Convenzione di Oviedo**<sup>33</sup>. Quest’ultima costituisce il primo trattato internazionale di bioetica e rappresenta una pietra miliare per il successivo sviluppo di regolamenti internazionali volti a orientare eticamente le politiche della ricerca biomedica e a tutelare i diritti dell’uomo dalle potenziali minacce sollevate dagli avanzamenti biotecnologici. Promossa dal Consiglio d’Europa e firmata a Oviedo il 4 aprile 1997, la Convenzione è stata integrata da tre protocolli aggiuntivi: (a) un protocollo sul divieto di clonazione di esseri umani (Parigi, 1998), (b) un protocollo relativo al trapianto di organi e tessuti di origine umana (Strasburgo, 2001) e (c) un protocollo addizionale riguardante la ricerca biomedica (Strasburgo, 2005). La Convenzione non è stata adottata da tutti i paesi dell’Unione Europea e altre nazioni non l’hanno sottoscritta, mentre altri paesi l’hanno sottoscritta ma non ancora applicata. L’Italia ha recepito la Convenzione attraverso la legge del 28 marzo 2001 n. 145, ma non ha ancora predisposto gli strumenti per adattare il proprio ordinamento giuridico ai principi e alle norme della Convenzione e dei Protocolli. Tra i motivi ispiratori della Convenzione, ha particolare rilievo il pensiero secondo cui un uso improprio della biologia e della medicina può minacciare la dignità e i diritti dell’uomo e alcuni

articoli, che riguardano essenzialmente il divieto di manipolazione genetica dell'uomo, la discriminazione su basi genetiche e l'uso di embrioni umani per la ricerca, non sono passibili di restrizioni e assumono quindi carattere di veri e propri principi incondizionati.

La stessa Organizzazione Mondiale della Sanità si è pronunciata a riguardo emanando, nel 2000, le **Linee guida operative sulla ricerca biomedica** (*WHO, Operational Guidelines for Ethics Committees That Review Biomedical Research*)<sup>21</sup>.

Lo standard internazionale di etica e qualità scientifica per la progettazione, conduzione e registrazione degli studi clinici che coinvolgono soggetti umani è, tuttavia, rappresentato dalle **Linee guida di Buona Pratica clinica** (*GCP, Good Clinical Practice*). Formulate per la prima volta nel 1990 nell'*International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use*, e poi modificate nel 1996 (IV edizione)<sup>20</sup>, furono recepite ed applicate in Italia con il D.M. 15 Luglio 1997<sup>34</sup>. Esse costituiscono le norme tecnico-procedurali di riferimento per l'effettuazione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali<sup>35</sup> in quanto precisano le modalità di conduzione degli studi e definiscono il ruolo e le responsabilità dei vari soggetti partecipanti (Comitato Etico, Sponsor, Sperimentatore, Auditor/Ispettore).

Nella Tab 2.1, è riportata una sintesi della legislazione internazionale in materia di Sperimentazione.

Anno	Titolo o documento
1947	Codice di Norimberga
1953	UK Medical Research Council (MRC): Memorandum on Clinical Investigation
1963	MRC Statement on "Responsibility in Investigation on Human Subjects"
1964	Dichiarazione di Helsinki I (18° AMM, Associazione Medica Mondiale)
1971	US Guidelines on Human Experimentation
1975	Dichiarazione di Helsinki II – Tokyo (29° AMM)
1976	Assemblea Parlamentare del Consiglio d'Europa – Risoluzione sui diritti del malato e del morente (n. 613) Assemblea Parlamentare del Consiglio d'Europa – Risoluzione sui diritti del malato e del morente (n. 779)
1977	Assemblea Parlamentare del Consiglio d'Europa – Risoluzione sui diritti del malato e del morente (n. 818)
1978	Consiglio dei Ministri del Consiglio d'Europa – Risoluzione sull'armonizzazione della legislazione degli Stati membri in relazione al prelievo, innesto e trapianto di sostanze umane (n. 29)

<b>Anno</b>	<b>Titolo o documento</b>
<b>1979</b>	Consiglio dei Ministri del Consiglio d'Europa – Raccomandazione relativa agli scambi internazionali e al trasporto di sostanze umane (n. 5)
<b>1982</b>	Assemblea parlamentare del consiglio d'Europa – Raccomandazione sull'ingegneria genetica (n. 934) WHO/CIOMS Proposed International Guidelines (Ginevra)
<b>1983</b>	Consiglio dei Ministri del Consiglio d'Europa – Raccomandazione relativa alla protezione giuridica delle persone sofferenti per malattia mentale istituzionalizzati contro la volontà (n. 2) Dichiarazione di Helsinki III – Venezia (35 ° AMM)
<b>1984</b>	Consiglio de Ministri del Consiglio d'Europa – Raccomandazione relativa alla notifica dei lavori che concernono il DNA ricombinante (n. 16)
<b>1986</b>	Assemblea Parlamentare del Consiglio d'Europa – Raccomandazione all'uso degli embrioni e dei feti umani per finalità diagnostiche, terapeutiche, scientifiche e commerciali (n. 1046)
<b>1989</b>	Dichiarazione di Helsinki IV – Hong Kong (41 ° AMM) Assemblea Parlamentare del Consiglio d'Europa – Raccomandazione sull'uso degli embrioni umani e dei feti umani nella ricerca scientifica (n. 1100)
<b>1990</b>	Consiglio dei Ministri del Consiglio d'Europa – Raccomandazione relativa alla ricerca medica sugli esseri umani (n. 3) Consiglio dei Ministri del Consiglio d'Europa – Raccomandazione sullo screening genetico prenatale, la diagnosi genetica prenatale e relativo counselling genetico (n. 13)
<b>1991</b>	Assemblea Parlamentare del Consiglio d'Europa – Raccomandazione sull'armonizzazione delle regole per l'autopsia (n. 1159) Assemblea Parlamentare del Consiglio d'Europa – Raccomandazione sulla preparazione di una convenzione sulla Bioetica (n. 1160)
<b>1992</b>	Direttiva n. 91/507 CEE sulle “Norme di Buona Pratica Clinica” Consiglio dei Ministri del Consiglio d'Europa – Raccomandazione sull'uso dell'analisi del DNA nell'ambito del sistema di giustizia penale (n. 1) Consiglio dei Ministri del Consiglio d'Europa – Raccomandazione sui test genetici e lo screening per finalità mediche (n. 3)
<b>1993</b>	WHO/CIOMS International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects (Ginevra)
<b>1997</b>	Convenzione per la protezione dei Diritti Umani e per la Dignità dell'essere umano riguardo alle applicazioni della Biologia e della Medicina: Convenzione sui Diritti Umani e Biomedicina, Oviedo
<b>2000</b>	Dichiarazione di Helsinki VI – Edimburgo (52 ° AMM)
<b>2001</b>	Assemblea Parlamentare del Consiglio d'Europa – Direttiva 20/CE concernente il riavvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative degli Stati membri relative all'applicazione della Buona Pratica Clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali ad uso umano
<b>2004</b>	Consiglio d'Europa – Protocollo aggiuntivo alla Convenzione sui Diritti Umani e la Biomedicina riguardante la Ricerca biomedica, Strasburgo
<b>2005</b>	UNESCO – Universal declaration on Bioethics and Human Rights, Strasburgo.

**Tabella 2.1. Elenco dei principali documenti della legislazione internazionale in materia di sperimentazioni cliniche**

Modificata da Bottari C., De Angelis P., *Le sperimentazioni cliniche*<sup>2</sup>

## 2.2 LA NORMATIVA EUROPEA

Come già accennato, la disciplina della sperimentazione ha come oggetto principale la sperimentazione dei farmaci. Infatti, pur riguardando la generalità delle terapie, la maggior parte degli atti di regolamentazione è rivolto ai medicinali per uso umano. Questo tipo di sperimentazione delimita un ambito di disciplina più regolamentato rispetto alla sperimentazione “tout court” e costituisce una procedura regolata più nello specifico e tendenzialmente uniforme all’interno dell’Unione Europea. Questa procedura è intesa a favorire la libera commercializzazione dei farmaci, anche in ragione delle strette collaborazioni che mettono in contatto centri di ricerca di diversi Paesi. La normativa comunitaria in materia, di cui saranno richiamate le principali formulazioni, è ispirata dall’esigenza di avvicinare le legislazioni degli stati membri in materia di qualità, sicurezza ed efficacia dei medicinali per uso umano da immettere nel mercato<sup>2</sup>.

L’elemento comune e basilare di tutte le norme emanate è rappresentato dai principi di buona pratica clinica (GCP). Dalle norme è possibile desumere sia i diritti di chi è sottoposto alla sperimentazione, sia i doveri di chi dirige la sperimentazione e i limiti che tale attività incontra in funzione dei diritti stessi.

La prima direttiva in materia di produzione e distribuzione delle specialità medicinali è rappresentata dalla **direttiva 65/65/CEE**<sup>36</sup> (poi modificata nel 1975<sup>37</sup>). Essa tenta di conciliare la tutela della sanità con lo sviluppo dell’industria farmaceutica e gli scambi di prodotti medicinali all’interno della Comunità. Il concetto di “regolamentare” le sperimentazioni cliniche muta radicalmente con la **direttiva 91/507/CEE**<sup>38</sup>, la quale ha introdotto, con espresso richiamo alla Dichiarazione di Helsinki, il principio di buona prassi clinica in materia di protocolli analitici, tossico-farmacologici e clinici concernenti la sperimentazione di medicinali.

In seguito all’accordo raggiunto in seno alla International Conference on Harmonization<sup>20</sup> (ICH), il 17 luglio 1996 sono state pubblicate dall’EMA (l’Agenzia Europea per i Medicinali) le **Linee Guida di Buona Pratica Clinica (GCP)** dell’Unione Europea. L’EMA è un organo decentrato dell’Unione Europea con sede ad Amsterdam istituita con reg. CE 2309/93/CE. Il suo compito principale è quello di tutelare e promuovere la sanità pubblica mediante la valutazione ed il controllo dei medicinali per uso umano e veterinario. È, inoltre, responsabile della valutazione

scientifiche delle domande finalizzate ad ottenere l'autorizzazione europea di immissione in commercio per i medicinali. Le GCP pubblicate dall'EMA, recepite in Italia con D.M. 15 luglio 1997<sup>34</sup>, possono essere definite lo standard internazionale di etica e qualità scientifica per progettare, registrare e condurre gli studi clinici con soggetti umani. L'aderenza a questi standard garantisce non solo la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti che partecipano allo studio, ma anche l'attendibilità dei dati relativi allo studio clinico<sup>2</sup>.

I successivi testi normativi meritevoli di menzione sono la **direttiva 2001/20/CE**<sup>39</sup>, contenente lo standard di tutela nelle sperimentazioni cliniche di medicinali sull'uomo, e la **direttiva 2005/28/CE**<sup>40</sup> dell'8 aprile 2005, che stabilisce le linee guida dettagliate per dare attuazione alla buona pratica clinica, di cui alla direttiva 2001/20/CE.

Sul panorama europeo occorre da ultimo citare il Regolamento n. 536 del 16 aprile 2014 *“sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE”*<sup>41</sup>. Esso rappresenta il testo normativo di riferimento vigente. Il provvedimento colma una serie di lacune normative sui trials clinici. In primo luogo rende uniforme il processo di autorizzazione degli studi clinici da parte di tutti gli Stati Membri e dispone un'unica valutazione dei risultati. L'art. 3 del Regolamento stabilisce che una sperimentazione clinica può essere condotta esclusivamente se i diritti, la sicurezza, la dignità e il benessere dei soggetti sono tutelati e se essa è progettata per generare dati affidabili e robusti. Al fine di migliorare la trasparenza dei dati derivanti dagli studi clinici si prevede che essi vengano pubblicati in una banca dati europea accessibile agli utenti. Il Regolamento facilita, inoltre la cooperazione tra Stati membri per rendere i test clinici più numerosi, ma soprattutto snellisce la burocrazia delle sperimentazioni cliniche in Europa, introducendo *“regole semplificate per la sperimentazione cosiddetta a ‘basso livello di intervento’, su cui molto si è discusso e che tuttora desta preoccupazione”*<sup>41</sup>. È previsto, inoltre, che la Commissione Europea possa effettuare controlli per verificare se gli Stati Membri vigilano correttamente sulla conformità al Regolamento<sup>42</sup>.

Il regolamento si muove nella stessa direzione della direttiva 2001/20/CE che abroga e intende realizzare obiettivi quali l'armonizzazione dei requisiti tecnici per lo

sviluppo dei medicinali, delle modalità di svolgimento di una Sperimentazione clinica e degli obblighi da rispettare. A questi obiettivi se ne aggiungono altri più ambiziosi, quali rendere competitiva l'UE per la ricerca clinica, accrescerne l'attrattività come luogo dove condurre una sperimentazione clinica, contribuire alla sua capacità di innovazione assicurando da un lato la produzione di dati affidabili e robusti, di alto livello scientifico e dall'altro garantendo la sicurezza del paziente e la trasparenza sui risultati dei trials clinici. Tuttavia, il processo di armonizzazione non può considerarsi concluso in quanto la sovranità e l'eterogeneità legislativa nazionale di ciascuno stato membro ne hanno limitato l'applicabilità<sup>43</sup>. La scelta di redigere un regolamento, come strumento giuridico, ha lo scopo di superare proprio tali limiti. Infatti, il regolamento è un atto legislativo vincolante che non richiede un decreto di recepimento per la sua applicazione in uno stato membro e deve essere implementato in tutti i suoi elementi nell'intera Unione europea. Una direttiva, invece, stabilisce un obiettivo che tutti i paesi dell'UE devono realizzare. Spetta ai singoli paesi definire poi, attraverso disposizioni nazionali, come tali obiettivi debbano essere raggiunti. Il Regolamento è stato pubblicato nella G.U. Europea del 27 Maggio 2014 ed è entrato in vigore il 16 giugno 2014. Tuttavia, la sua applicazione è subordinata all'attivazione del portale UE, attesa per il 2020, procrastinata anche a causa della riallocazione ad Amsterdam della sede EMA, conseguenza di Brexit. Bisogna poi considerare anche il periodo di co-regolamentazione triennale previsto all'art. 98 del Regolamento stesso, nel quale coesisteranno i due provvedimenti Direttiva e Regolamento e sarà quindi possibile condurre una sperimentazione attenendosi all'una o l'altro<sup>43</sup>.

Il Regolamento introduce elementi innovativi quali un concetto più circostanziato di Sperimentazione Clinica, un approccio proporzionato al rischio in base al livello d'intervento, una maggiore attenzione alle popolazioni vulnerabili, maggiore trasparenza, un coinvolgimento importante della lay-person, la Co-sponsorship, termini di valutazione precisi basati sul principio di approvazione tacita attraverso una procedura più snella, l'istituzione di un gruppo di coordinamento e di facilitazione (Clinical Trials Coordination and Advisory Group -CTAG).

Nel nostro Paese, il Regolamento 536/2014 è stato recepito mediante **Legge n.3 dell'11 Gennaio 2018**. Essa conferisce la delega al Governo per adottare uno o più

decreti legislativi per il riassetto e la riforma delle disposizioni vigenti in materia di sperimentazione clinica dei medicinali per uso umano per il necessario coordinamento con il Regolamento<sup>43</sup>.

### **2.3 LA NORMATIVA NAZIONALE**

Nel nostro ordinamento, la disciplina di riferimento è quanto mai articolata. Nei paragrafi successivi sono riassunti ed elencati i punti chiave sia dell'evoluzione normativa relativa alla trasposizione sul piano nazionale delle norme comunitarie, sia quella propria della nostra nazione. Linearità e coerenza non sono certamente gli elementi distintivi della legislazione nazionale in materia di sperimentazioni cliniche. A riguardo, non esiste una disciplina organica, ma un intricato conglomerato di norme l'una facente riferimento all'altra con un "effetto matrioska" quasi infinito. Un'analisi della normativa è, tuttavia, doverosa e non può non partire dalle norme internazionali ed europee, illustrate nei paragrafi precedenti<sup>2</sup>.

Nel nostro ordinamento, il primo testo normativo che si è proposto di dare un assetto organico alla materia delle sperimentazioni cliniche è il **d.lgs. 29 maggio 1991, n. 178**<sup>44</sup>. Esso riproduce il contenuto delle direttive comunitarie ispirate all'esigenza di avvicinare le legislazioni degli stati membri in materia di qualità, sicurezza ed efficacia dei medicinali per uso umano da immettere sul mercato comunitario. Il decreto legislativo è stato poi integrato da un primo decreto ministeriale del 1992<sup>45</sup>, e successivamente sostituito dal decreto del 15 luglio 1997<sup>46</sup>, che ha applicato le norme di buona pratica clinica nell'ambito della sperimentazione clinica ed affidato importanti compiti ai Comitati etici.

L'art. 12-bis del **D.Lgs. 502/92**<sup>45</sup> ha istituito il Comitato etico nazionale per la ricerca e per le sperimentazioni cliniche. A tale Organo è attribuito il compito di sorvegliare sui risvolti etici dei progetti di ricerca, comunicare a Organi o strutture le priorità di interesse dei progetti di ricerca, coordinare le valutazioni etico-scientifiche delle sperimentazioni cliniche multicentriche di rilevante interesse nazionale, esprimere parere su ogni questione tecnico-scientifica ed etica concernente la materia della ricerca e della sperimentazione clinica. I comitati etici sono stati definiti con D.M. 18/03/1998<sup>47</sup> ed istituiti, a livello nazionale, con **D.M. 06/11/1998**<sup>48</sup>. Il CEN esprime pareri al Ministero, alle amministrazioni centrali e regionali e alle istituzioni

scientifiche nel merito di particolari sperimentazioni; esprime un giudizio sulla notorietà del farmaco, nei casi delle sperimentazioni cliniche identificate dal Ministero della Sanità come tali da richiedere un coordinamento di livello nazionale e verifica i sistemi di controllo di qualità<sup>2</sup>.

Recentemente la materia è stata oggetto di ampia regolamentazione contenuta in numerosi testi normativi che hanno disciplinato sia le sperimentazioni inerenti i medicinali sia quelle aventi quale oggetto dispositivi medici.

Proseguendo in ordine cronologico, assume importante rilievo la **L. n. 145/2001**<sup>49</sup> di ratifica ed esecuzione della Convenzione di Oviedo. In attuazione delle Direttive 2001/20/CE e 2005/28/CE sopracitate, sono stati successivamente emanati i **dd.lgss. 24 giugno 2003 n. 211**<sup>50</sup> e **6 novembre 2007 n. 200**<sup>51</sup>. Nel d.lgs. 200/2007, in particolare, vengono fissate le *good clinical practice* relative ai medicinali in fase di sperimentazione, nonché i requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o all'importazione di tali medicinali<sup>52</sup>.

Ulteriori Decreti e provvedimenti normativi degni di nota, ratificati negli ultimi venti anni e volti ad ampliare la regolamentazione sono qui di seguito riportati.

- ❖ D.M. 30 Maggio 2001 (*Accertamenti ispettivi sulla osservanza delle norme di buona pratica clinica*)<sup>53</sup>;
- ❖ Decreto del Presidente della Repubblica (DPR) n. 439 del 21 Settembre 2001 (*Regolamento di semplificazione delle procedure per la verifica e il controllo di nuovi sistemi e protocolli terapeutici sperimentali*)<sup>54</sup>;
- ❖ Decreto del Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità del 26 Aprile 2002 (*Accertamento della composizione e innocuità dei farmaci di nuova istituzione prima della sperimentazione clinica sull'uomo e individuazione della documentazione da sottoporre all'Istituto superiore di sanità*). Distingue i "farmaci costituiti da prodotti per sintesi chimica o per estrazione" dai "farmaci costituiti da prodotti biologici" (es. anticorpi monoclonali o estratti allergenici)<sup>55</sup>;
- ❖ D.M. 8 Maggio 2003 (sancisce l'uso terapeutico del medicinale sottoposto a sperimentazione clinica)<sup>56</sup>. Stabilisce che un medicinale sottoposto a sperimentazione clinica può essere richiesto all'azienda produttrice per utilizzo al di fuori della sperimentazione clinica quando non esista valida alternativa

- terapeutica per patologie gravi o malattie rare. Condizioni necessarie sono che il farmaco sia già oggetto di studi clinici di fase 3 per la specifica indicazione terapeutica richiesta e che i dati fino ad allora disponibili siano sufficienti per formulare un giudizio favorevole sull'efficacia e tollerabilità del medicinale;
- ❖ D.L. 30 settembre 2003 n. 269. Istituisce l'ente di diritto pubblico AIFA – Agenzia Italiana del Farmaco – il cui inizio attività risale al luglio 2004<sup>57</sup>;
  - ❖ D.M. 17 Dicembre 2004 (*Prescrizioni e condizioni di carattere generale, relative all'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, con particolare riferimento a quelle ai fini del miglioramento della pratica clinica, quale parte integrante dell'assistenza sanitaria*)<sup>58</sup>;
  - ❖ D.M. 12 Maggio 2006 (*Requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione e il funzionamento dei Comitati Etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali*). Redige disposizioni riguardo l'istituzione e composizione dei CE, la loro indipendenza, funzionamento, parere unico ed aspetti economici<sup>59</sup>;
  - ❖ Determinazione AIFA 20 Marzo 2008 (*Linee guida per la classificazione e conduzione degli Studi Osservazionali sui farmaci*)<sup>60</sup>. Si definiscono studi osservazionali gli studi non sperimentali e non interventistici, di particolare importanza per la valutazione del profilo di sicurezza nelle normali condizioni di utilizzo e su grandi numeri di soggetti. Condizioni necessarie sono che (i) il farmaco venga prescritto nelle indicazioni d'uso autorizzate; (ii) la prescrizione del farmaco in esame sia parte della normale pratica clinica; (iii) le procedure diagnostiche e valutative siano corrispondenti alla pratica clinica corrente;
  - ❖ D.M. 31 Marzo 2008 (*Definizione dei requisiti minimi per le Organizzazioni di Ricerca a Contratto (CRO) nell'ambito delle sperimentazioni cliniche dei medicinali*). Specifica i campi d'applicazione, i requisiti minimi e le competenze per l'attività di monitoraggio, per l'analisi statistica e gestione dei dati<sup>61</sup>;
  - ❖ D.M. 14 Luglio 2009 (*Requisiti minimi per le polizze assicurative a tutela dei soggetti partecipanti alle sperimentazioni cliniche dei medicinali*)<sup>62</sup>;
  - ❖ D.L. 158/2012 (Decreto Balduzzi)<sup>63</sup>.
    - L'Articolo 12 attribuisce all'AIFA le competenze in materia di sperimentazione clinica di medicinali, attribuite precedentemente dal D.Lgs 211/2003 all'Istituto Superiore di Sanità. A decorrere dal 1° luglio 2013, la

documentazione riguardante studi clinici sui medicinali sarà gestita esclusivamente con modalità telematiche. L'OsSC è un registro telematico in cui vengono inseriti tutti gli studi clinici condotti nel nostro paese, al fine di garantirne la sorveglianza e divulgarne i resoconti attraverso pubblicazioni periodiche. L'OsSC consente, inoltre, l'invio dei dati alla banca dati europea sulle sperimentazioni cliniche (EUDRACT);

- Dispone la razionalizzazione e riorganizzazione dei Comitati Etici secondo i criteri qui di seguito riportati.

1. Ciascun CE potrà avere una competenza territoriale di una o più province, rispettando il parametro di un CE per ogni milione di abitanti, fatta salva la possibilità di prevedere un ulteriore comitato etico con competenza estesa ad uno o più istituti di ricovero e cura a carattere scientifico.
2. La scelta dei comitati da confermare terrà conto del numero dei pareri unici per sperimentazione clinica emessi nel corso dell'ultimo triennio.
3. La competenza di ciascun comitato potrà investire ogni altra questione sull'uso dei medicinali e dei dispositivi medici, sull'impiego di procedure chirurgiche e cliniche o relativa allo studio di prodotti alimentari sull'uomo.
4. Dovrà essere assicurata l'indipendenza di ciascun comitato e l'assenza di rapporti gerarchici tra diversi comitati<sup>63</sup>.

❖ Determinazione AIFA n. 1709 del 28 dicembre 2015 (*Modificazioni riguardanti le modalità di inoltro della richiesta di autorizzazione all'autorità competente e di parere al Comitato Etico*)<sup>64</sup>;

❖ Determinazione n. 451 del 29 marzo 2016 (*Autocertificazione dei requisiti minimi delle strutture sanitarie che eseguono sperimentazioni cliniche di fase I*)<sup>65</sup>.

Come già sottolineato, un punto di svolta significativo è rappresentato dall'emanazione del Regolamento europeo n. 536/2014 del 16 aprile 2014, che ha richiesto a ciascuno Stato membro di emanare uno o più decreti legislativi volti a realizzare il necessario coordinamento con il regolamento stesso. Nel nostro Paese è stata emanata la **Legge n.3 dell'11 Gennaio 2018**<sup>66</sup> (anche conosciuta come *DdL Lorenzin*, dal nome dell'allora Ministro della Salute).

In affinità con i contenuti del Regolamento UE, tale legge prevede:

- l'individuazione dei requisiti per i centri autorizzati alla conduzione delle sperimentazioni cliniche non solo della fase I;
- l'attivazione di centri per la fase I sia su volontari sani che su pazienti;
- una particolare attenzione alle malattie rare;
- la semplificazione delle procedure per l'utilizzo a scopi di ricerca di materiale biologico o clinico residuo da precedenti attività diagnostiche o terapeutiche;
- la riorganizzazione dei CE territoriali e riduzione ad un numero massimo di 40;
- il monitoraggio performance attività Comitati Etici;
- l'armonizzazione della documentazione concernente lo Studio clinico tramite modelli predefiniti e disponibili sull'OsSC;
- professionalità specifiche per la gestione dei dati e il coordinamento della ricerca;
- l'Istituzione del Centro Nazionale di Coordinamento (Costituito con Decreto Ministeriale del 19 aprile 2018 e già operante);
- la semplificazione amministrativa a livello dei centri e dei comitati etici;
- standard molto elevati di trasparenza, conflitti di interesse e indipendenza della ricerca;
- la previsione, con riferimento ai contratti per le sperimentazioni cliniche, di meccanismi di compenso o di partecipazione agli eventuali utili derivanti dalla commercializzazione dei risultati delle ricerche o delle sperimentazioni effettuate, attraverso l'individuazione di apposite percentuali e delle modalità di assegnazione delle stesse, da riconoscere per la parte prevalente ai medesimi centri di ricerca e per la restante parte ai fondi per la ricerca gestiti dal Ministero della salute;
- la riformulazione e razionalizzazione dell'apparato sanzionatorio per la violazione delle norme vigenti;
- la revisione della normativa relativa agli studi clinici no profit e agli studi osservazionali<sup>43</sup>.

Entro 12 mesi dalla pubblicazione della Legge n.3 era prevista la pubblicazione di ulteriori decreti legislativi per implementare a livello nazionale quanto previsto dal Regolamento.

Una prima risposta in tal senso è stata fornita dal **DL n.52 del 14 maggio 2019**<sup>67</sup>. Il provvedimento, che consta di 10 articoli, apporta alcune modifiche al D. Lgs n. 200/2007 e riordina la materia delle sperimentazioni cliniche al fine di valorizzare l'uso sociale ed etico della ricerca con particolare riferimento a quella no profit. All'art. 1, in materia di principi di buona pratica clinica, viene previsto che siano semplificate le procedure per l'utilizzo a scopo di ricerca di materiale biologico o clinico residuo da precedenti attività diagnostiche o terapeutiche, previa prestazione di specifico consenso informato. L'art. 2 dispone le modifiche al D. Lgs 211 del 2003, individuando una modulistica nazionale unica ai fini della presentazione della domanda per il parere del comitato etico; prevede che AIFA pubblichi l'elenco delle strutture autorizzate alla sperimentazione clinica. L'art. 3 (modifiche al D. Lgs 30 dicembre 1992, n. 502) regola l'aggiornamento periodico del personale. L'art. 5 prevede che siano definiti i requisiti di idoneità delle strutture presso le quali si svolgono le sperimentazioni cliniche. L'art. 6 dispone che AIFA individui le modalità idonee a tutelare l'indipendenza della sperimentazione clinica e l'assenza di conflitti di interesse.

In conclusione i cardini dell'ordinamento nazionale che disciplina le sperimentazioni cliniche sono il contenimento della spesa pubblica, la libera circolazione dei medicinali e lo sviluppo dell'industria farmaceutica nel rispetto di linee guida internazionali e nella salvaguardia del diritto fondamentale alla tutela della salute.

Per completezza ed approfondimenti a riguardo, si rimanda ai testi integrali i cui riferimenti sono riportati in bibliografia.

#### **2.4 LE DUE MACRO AREE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA: FARMACI E DISPOSITIVI MEDICI**

La disciplina normativa italiana, finora esaminata, è finalizzata prevalentemente a regolamentare la sperimentazione dei farmaci. Recentemente si è, tuttavia, arricchita di principi e criteri estensibili a tutta la ricerca biomedica con particolare riferimento alla sperimentazione con dispositivi medici. In particolare, l'articolo 11 del DM 12 maggio 2016<sup>59</sup> precisa che *“i requisiti minimi di cui al presente decreto sono di riferimento [...] anche per le valutazioni in tema di sperimentazioni con dispositivi medici”*<sup>59</sup>.

Occorre, pertanto, distinguere la sperimentazione dei farmaci da quella avente come oggetto dispositivi medici; tali categorie presentano, infatti, aspetti profondamente diversi.

A norma dell'art. 1 comma 1 let. a) del **d.lgs. n. 219 del 24/4/2006**<sup>69</sup> per prodotto medicinale o medicinale si intende:

*“1) ogni sostanza o associazione di sostanze presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane; 2) ogni sostanza o associazione di sostanze che può essere utilizzata sull'uomo o somministrata all'uomo allo scopo di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, esercitando un'azione farmacologia, immunologia o metabolica, ovvero di stabilire una diagnosi medica”.*

A norma dell'art 1 comma 2 let. a) del **d.lgs. n. 46/1997**<sup>70</sup> per dispositivo medico si intende *“qualsiasi strumento, apparecchio, impianto, sostanza o altro prodotto, utilizzato da solo o in combinazione destinato ad essere impiegato nell'uomo a scopo di diagnosi, prevenzione, controllo, terapia o attenuazione di una malattia; di diagnosi, controllo, terapia, attenuazione o compensazione di una ferita o di un handicap; di studio, sostituzione o modifica dell'anatomia o di un processo fisiologico; di intervento sul concepimento”.*

Anche la disciplina sui dispositivi medici è molto complessa ed articolata ed è contenuta essenzialmente in tre decreti legislativi. In particolare il **d.lgs n. 507/1992**<sup>71</sup>, il **d.lgs. 46/1997** e il d.lgs. 37/2010<sup>72</sup> che dà attuazione alla direttiva 2007/47/CE. È qui di seguito riportato un riassunto delle caratteristiche distintive tra farmaco e dispositivo medico.

	<b>Dispositivo medico</b>	<b>Farmaco</b>
1	Meccanismo di azione diretto con terapia specifica in sito/organo	Meccanismo di azione indiretto e sistemico, attraverso metaboliti
2	Risultati scarsamente dipendenti della <i>compliance</i> del paziente	Risultati fortemente dipendenti dalla <i>compliance</i> del paziente
3	Forte interazione con il contesto professionale ed organizzativo dell'erogatore	Debole interazione con il contesto organizzativo dell'erogatore
4	Popolazioni di riferimento di dimensioni ridotte	Popolazioni di riferimento di vaste dimensioni
5	Ciclo di vita molto breve (2-3 anni)	Ciclo di vita molto lungo (10-30 anni)
6	Approccio multidisciplinare alla ricerca	Ricerca guidata da biologia e farmacologia
7	Processi regolatori che responsabilizzano il fabbricante (in Europa "Nuovo Approccio") - Marchio CE.	Necessità di autorizzazioni per l'immissione in commercio: - AIC nazionale; - AIC europea secondo procedura centralizzata; - AIC europea per mutuo riconoscimento
8	Istituzioni preposte - Comitati Etici; - Ministero della Salute; - Commissione Unica Dispositivi Medici.	Istituzioni preposte: - EMEA (EudraCT); - Comitato Etico Coordinatore + Comitati Etici centri satelliti; - AIFA (Osservatorio Nazionale sulle; - Sperimentazioni Cliniche dei Medicinali).
9	Assente Procedura di rimborsabilità (AIFA)	Presente procedura di rimborsabilità (AIFA)
10	Assente definizione del prezzo (AIFA)	Presente definizione del prezzo (AIFA)

**Tabella 2.2. Riassunto dei caratteri distintivi tra farmaco e dispositivo medico**

Fonte: [http://www.usl7.toscana.it/attachments/alleg\\_1\\_dm\\_gasp.pdf](http://www.usl7.toscana.it/attachments/alleg_1_dm_gasp.pdf)

A causa dell'assenza di una chiara ed univoca distinzione, i caratteri distintivi sopra riportati, sono frutto di interpretazione. Recentemente, una distinzione tra le due categorie è stata data dalla Corte di Giustizia dell'Unione Europea<sup>73</sup> chiamata ad esprimersi in merito. Secondo la Corte un prodotto che corrisponde alla definizione di "medicinale", ai sensi della direttiva 2001/83/CE<sup>74</sup>, deve essere considerato tale e non può essere qualificato come dispositivo medico ai sensi della direttiva 93/42<sup>75</sup>.

Di conseguenza, non è incompatibile con la normativa europea la decisione di uno Stato che classifichi un dispositivo medico, provvisto di marcatura CE, come medicinale ai sensi dell'articolo 1, punto 2, lettera b), della direttiva 2001/83, sulla base della sua azione farmacologica, immunologica o metabolica o quando il prodotto sia tutt'uno con la sostanza attiva veicolata. Nel caso in cui un dispositivo medico formi un unico corpo con il medicinale e sia destinato, esclusivamente, per l'impiego di questa combinazione, l'intero prodotto deve avere i requisiti di qualità previsti dalla direttiva europea 92/27/CEE<sup>76</sup> sui medicinali.

Per stabilire se un prodotto rientri nella definizione di medicinale per funzione ai sensi della direttiva 2001/83, le autorità nazionali devono decidere caso per caso, tenendo conto di tutte le caratteristiche del prodotto, tra le quali, in particolare, la composizione, le proprietà farmacologiche, immunologiche o metaboliche, le modalità d'uso, l'ampiezza della sua diffusione, la conoscenza che ne hanno i consumatori e i rischi che possono derivare dalla sua utilizzazione.

In particolare l'articolo 1, paragrafo 5, lettera c), della direttiva 93/42 impone alle autorità competenti di prestare particolare attenzione al principale meccanismo d'azione del prodotto stesso. Deriva perciò dall'articolo 1, paragrafo 2, lettera a), di detta direttiva che *“solo un prodotto la cui azione principale voluta, nel o sul corpo umano, non sia conseguita con mezzi farmacologici né immunologici né mediante metabolismo può essere classificato come dispositivo medico”*<sup>77</sup>.

## **2.5 LE SPERIMENTAZIONI SUI MEDICINALI PROFIT E NON PROFIT: DIFFERENZE CONCETTUALI E NORMATIVE**

*“La medicina non deve essere adottata o rifiutata per sé stessa, fa parte di un sistema storico, che fa parte di un sistema economico e di un sistema di potere; è necessario mettere in luce i legami tra la medicina, l'economia, il potere e la società”*<sup>78</sup>.

L'emerita citazione, nasconde in sé l'essenza delle sperimentazioni cliniche. La medicina è parte della società e, nel sistema in cui viviamo, l'indicatore e l'interesse di riferimento per ogni tipo di attività è l'economia<sup>79</sup>. Da qui la distinzione oggetto della dissertazione.

L'aspetto da considerare per tale distinzione è il fine ultimo che caratterizza le due fattispecie in esame, consistente nell'industrializzazione e la commercializzazione del medicinale oggetto della sperimentazione. Le sperimentazioni c.d. *“profit”* sono infatti promosse dall'industria farmaceutica a fini di lucro. I risultati delle sperimentazioni stesse divengono di proprietà dell'industria farmaceutica e possono essere utilizzati nello sviluppo industriale del farmaco ovvero a fini regolatori piuttosto che con finalità commerciali. All'art. 1 comma 1 let. q) d.lgs 200/2007 si legge: *“Ai fini del presente decreto valgono le seguenti definizioni: [...] q) sperimentazioni a fini industriali o a fini commerciali: sperimentazioni promosse da*

*industrie o società farmaceutiche o comunque da strutture private a fini di lucro, fatta eccezione per gli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico privati, i cui risultati possono essere utilizzati nello sviluppo industriale del farmaco o a fini regolatori o a fini commerciali”*<sup>51</sup>. Per contro, le sperimentazioni c.d. “**non profit**”, non sono promosse dall’industria farmaceutica bensì da enti pubblici o di ricerca, non a fini di lucro, i quali non sono proprietari del brevetto del farmaco o dell’AIC e non hanno interessi economici in comune con l’azienda produttrice del farmaco. I risultati delle sperimentazioni non profit divengono di proprietà del promotore, non dell’industria farmaceutica, e non sono utilizzati per lo sviluppo industriale del farmaco o comunque a fini di lucro. Infatti, la finalità ultima di questa tipologia di sperimentazioni è il miglioramento della pratica clinica<sup>2</sup>.

L’Italia è uno dei pochi Paesi europei che dopo il recepimento della Direttiva Europea 2001/20/CE, ha elaborato una normativa ad hoc con l’obiettivo di regolamentare l’esecuzione di studi clinici con medicinali che non hanno finalità di lucro<sup>2</sup>. Il già citato D.M. 17 dicembre 2004 n. 16923<sup>58</sup>, si occupa di regolamentare le sperimentazioni **non profit** disponendo in prima battuta il possesso di taluni requisiti perché la sperimentazione possa essere così qualificata. In particolare, oltre a richiamare la già citata definizione generale e disporre le finalità non lucrative e di miglioramento della pratica clinica, il decreto detta le caratteristiche che deve possedere il promotore. Il promotore della sperimentazione a norma dell’art. 2, comma 1, lettera e) del decreto legislativo n. 211 del 2003 è “*una persona, società, istituzione oppure un organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire e/o finanziare una sperimentazione clinica*”<sup>50</sup>. A norma dell’art. 1 del D.M. 17 dicembre 2004 il promotore:

- deve essere una “*struttura o ente o istituzione pubblica o ad essa equiparata o fondazione o ente morale, di ricerca e/o sanitaria o associazione/società scientifica o di ricerca non a fini di lucro o Istituto di ricovero e cura a carattere scientifico o persona dipendente da queste strutture e che svolga il ruolo di promotore nell’ambito dei suoi compiti istituzionali*”;
- non deve essere “*il proprietario del brevetto del farmaco in sperimentazione o il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio*”;

- non deve avere “*cointeressenze di tipo economico con l’azienda produttrice del farmaco in sperimentazione*”;
- deve essere proprietario “*dei dati relativi alla sperimentazione, (del)la sua esecuzione e (de)i suoi risultati*”<sup>58</sup>.

Il mancato possesso di tali requisiti comporta la classificazione della sperimentazione sotto l’alveo delle *profit*. I requisiti qui elencati offrono una chiara descrizione dell’orientamento delle sperimentazioni *non profit* le quali, sin dall’ “idea” della sperimentazione stessa devono presentare, rispetto alle sperimentazioni *profit*, caratteri profondamente diversi in capo al soggetto che materialmente ne dà inizio. Se, infatti, nelle sperimentazioni *profit* lo sponsor o promotore che da inizio alla sperimentazione ha come finalità quasi esclusiva quella lucrativa, il promotore di una sperimentazione *non profit*, pone la sperimentazione come rilevante per il miglioramento della pratica clinica e considera la salute pubblica l’elemento fondante dello studio stesso. Le sperimentazioni *non profit* si pongono, infatti, l’obiettivo di raggiungere un evidente beneficio per i pazienti (offrire loro opportunità aggiuntive alle prospettive terapeutiche attuali) ed un vantaggioso rapporto costo/efficacia del SSN ottimizzando la qualità delle prestazioni assistenziali<sup>2</sup>.

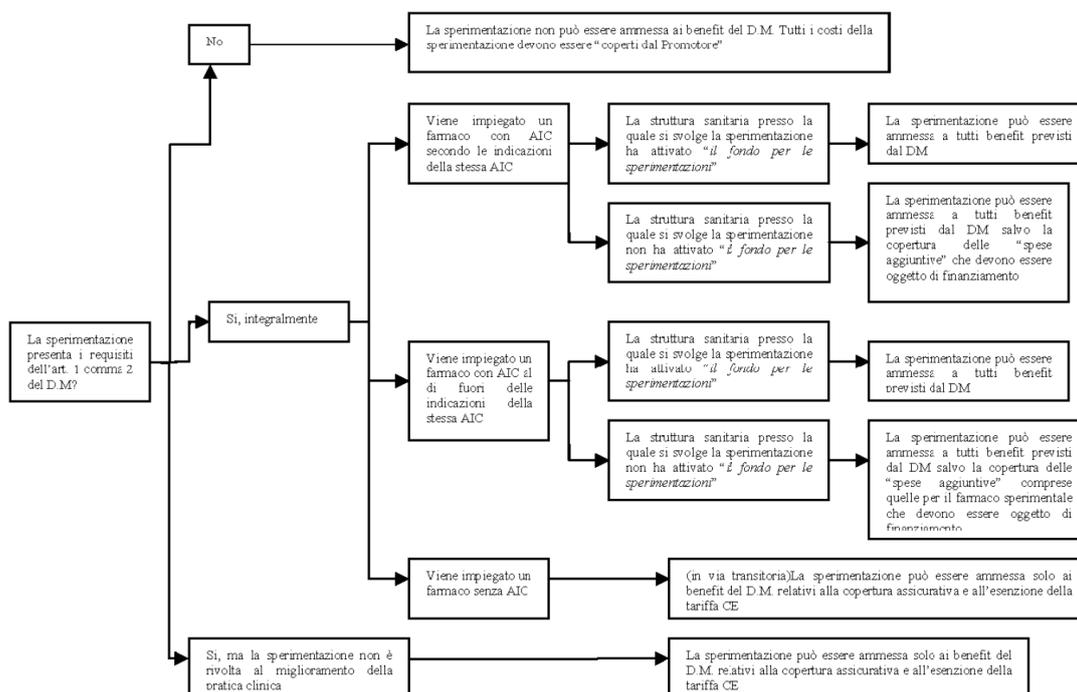
A norma dell’art. 2 comma 1 del D.M. 17 dicembre 2004, viste le finalità non lucrative delle sperimentazioni *non profit*, “*le spese per i medicinali autorizzati alla immissione in commercio (AIC) che vengono utilizzati nell’ambito di tale autorizzazione e che sono previsti a carico del SSN, restano a carico dello stesso se utilizzati da pazienti partecipanti alle sperimentazioni cliniche non commerciali*”<sup>58</sup>.

La differenza con le sperimentazioni *profit* è evidente. Il finanziamento dell’immissione in commercio viene finanziato direttamente dal SSN alla luce dei benefici che lo stesso miglioramento della pratica clinica può apportare al sistema in termini di qualità delle prestazioni fornite.

Inoltre, le sperimentazioni *non profit* sono parte integrante dell’assistenza sanitaria e come tali è necessaria la categorica esclusione di qualsivoglia scopo lucrativo delle aziende farmaceutiche. I commi 6 e 7 dell’articolo 2 specificano che “*l’eventuale utilizzo di fondi, attrezzature, farmaci, materiale o servizi messi a disposizione da aziende farmaceutiche o da terzi (debba) essere comunicato all’atto della richiesta*

di parere del Comitato Etico e di autorizzazione dell'Autorità Competente"<sup>58</sup> e imposto che "l'utilizzo del supporto o dei contributi di aziende farmaceutiche non (debba) modificare i requisiti di cui all'art. 1 né influenzare l'autonomia scientifica, tecnica e procedurale degli sperimentatori"<sup>58</sup>.

Di seguito uno schema illustrativo<sup>80</sup> per l'individuazione delle due tipologie di sperimentazione clinica in base ai requisiti di cui all'art. 1 comma 2 del D.M. 17 dicembre 2004 (cfr. Fig. 2.1).



**Figura 2.1. Flow-chart per l'individuazione di una sperimentazione profit o non profit ai sensi dell'art 1, comma 1 del D.M.16923/2004**

Autore: Gamba T.<sup>80</sup>

A motivo di completezza, si precisa che le due classi di sperimentazione, differiscono tra loro anche sotto il profilo quello assicurativo. Per le ipotesi di danno conseguente alla sperimentazione clinica è necessaria un'adeguata copertura assicurativa di quanti agiscono nella sperimentazione. A norma dell'art. 3 let. f) D.Lgs. 211/2003 è onere dello sponsor provvedere alla copertura assicurativa "relativa al risarcimento dei danni cagionati ai soggetti dall'attività di sperimentazione, a copertura della responsabilità civile dello sperimentatore e dei promotori della sperimentazione"<sup>50</sup>. La copertura assicurativa richiesta, è stata poi

specificata dal D.M. 14/07/2009<sup>62</sup>. Questa normativa è applicabile a tutti gli studi clinici. In aggiunta, per gli studi non profit, a norma dell'art. 3 comma 4 del D.M. 17 dicembre 2004 i rischi della sperimentazione, e la conseguente assicurazione obbligatoria, a norma del sopra richiamato art. 3 let. f) D.Lgs. 211/2003, possono essere ricompresi nella copertura assicurativa dell'Azienda Sanitaria nella quale è posta in essere la sperimentazione stessa. In alternativa, il promotore può comunque decidere di stipulare un contratto di assicurazione nel rispetto della succitata disciplina generale sul punto<sup>2</sup>.

Un altro aspetto è il ruolo, di fondamentale importanza, rivestito dai Comitati Etici (CE). Il CE è un organismo indipendente che ha la responsabilità di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti in sperimentazione e di fornire pubblica garanzia di tale tutela esprimendo un parere sul protocollo di sperimentazione, sull'idoneità degli sperimentatori, sull'adeguatezza delle strutture e sui metodi e documenti che verranno impiegati per informare i soggetti e per ottenere il consenso informato. A norma dell'art. 6 comma 1 d.lgs. 211/2003 *“Il comitato etico deve emettere il proprio parere prima dell'inizio di qualsiasi sperimentazione clinica in merito alla quale è stato interpellato”*<sup>50</sup>. I CE hanno anche un ruolo nella distinzione tra la sperimentazione *profit* e *non profit*. Affinché una sperimentazione possa essere qualificata come non profit, è necessario che sia proprio il Comitato Etico a specificarlo. L'allegato 1 let. C del D.M. 17 dicembre 2004 statuisce infatti una serie di *“verifiche necessarie da parte dei CE per la connotazione di uno studio finalizzato al miglioramento della pratica clinica quale parte integrante dell'assistenza sanitaria e non finalizzato a scopi commerciali relativi ai medicinali sperimentati”*<sup>58</sup>.

Nonostante le precise indicazioni fornite ai CE da suddetto decreto, classificare le sperimentazioni in *profit* e *non profit* rimane una distinzione non semplice. Capita, infatti, che nello studio sperimentale siano presenti non solo enti pubblici di ricerca ma anche sponsor commerciali (aziende farmaceutiche). La stessa azienda farmaceutica può mettere a disposizione materiali o addirittura finanziare in parte o in toto la ricerca. Ciò farebbe mutare l'esclusiva finalità di miglioramento della pratica clinica<sup>2</sup>. Proprio tale condizione offre margini di ambiguità tali da compromettere la natura dichiarata *non profit* dello studio e creare problemi al CE

che deve valutarlo. Il possibile interesse a scopo di lucro dello sponsor commerciale, nonché l'accesso ai dati dei pazienti della sperimentazione e le dubbie finalità *non profit* con le quali i pazienti stessi hanno fornito il proprio consenso, inducono a pensare che la sperimentazione, pur rispettando i canoni del D.M., non sia finalizzata, perlomeno esclusivamente, al prescritto miglioramento della pratica clinica. Si corre il rischio di consentire all'industria farmaceutica di finanziare sistematicamente ricerche nel quadro di studi *non profit* attraverso, ad esempio, un'associazione di pazienti disposti ad acconsentire l'utilizzo dei loro dati per lo sviluppo industriale del farmaco. In questo modo, l'industria farmaceutica non si assumerebbe gli oneri complessivi di una sperimentazione, né i rischi associati a possibili risultati negativi dello studio ma, e solo nel caso di risultati positivi, in quanto proprietaria del brevetto, potrà godere dei relativi benefici economici e dei vantaggi registrativi ad un costo decisamente inferiore e forte del supporto di studi apparentemente *non profit*<sup>81</sup>.

La sperimentazione clinica è stata per molti anni promossa e sostenuta per la quasi totalità dalle Aziende Farmaceutiche contribuendo a classificare la natura delle sperimentazioni stesse come propriamente lucrativa. L'area di ricerca *non profit* è, invece, staccata da questo "bisogno di commercializzazione" e si caratterizza per un profondo ed esclusivo significato scientifico. La categoria delle sperimentazioni *non profit* necessita di una promozione quanto più ampia possibile delle stesse nella piena garanzia della qualità scientifica e della protezione dei diritti dei cittadini-pazienti<sup>2</sup>. Gli ultimi dati pubblicati dall'OsSC mostrano, infatti, come, su scala nazionale, gli studi *profit* prevalgano in maniera netta su quelli *non profit*. Rappresentano rispettivamente il 73,6% e il 26,4% del totale (dati relativi all'anno 2017)<sup>32</sup>.

Il Decreto Ministeriale del 17 dicembre 2004<sup>58</sup> rappresenta il principale riferimento normativo per la ricerca *non profit* in Italia. Come visto, tale normativa ha avuto un impatto sicuramente positivo sullo sviluppo di tale ricerca nel nostro Paese. Il numero di studi clinici indipendenti è, infatti, in costante e significativa crescita.

Ad oggi però, molti dei principi sanciti dal D.M. appaiono bisognosi di revisione, soprattutto alla luce della nuova regolamentazione europea per la sperimentazione clinica (cfr Regolamento UE n. 536/2014). Quest'ultima non prevede indicazioni specifiche e distintive per la ricerca non commerciale, se non un richiamo agli Stati

Membri ad operare per incentivarla. Il nuovo Regolamento Europeo non si applica alla ricerca non interventistica e lascia agli Stati Membri la facoltà di stabilire quali siano gli organismi appropriati per l'autorizzazione alla sperimentazione clinica e il ruolo/partecipazione dei Comitati Etici in tale processo.

Ciò che in particolare si ritiene rilevante al fine di aggiornare la disciplina nazionale sulle sperimentazioni è l'aspetto relativo alle finalità di utilizzo dei risultati. Secondo l'attuale assetto normativo, i dati delle ricerche non profit non possono essere utilizzati per lo sviluppo industriale del farmaco a fini di lucro. In considerazione delle risorse umane ed economiche, nonché della partecipazione attiva e consapevole dei pazienti, è ritenuto da alcuni<sup>2</sup> eticamente inaccettabile che un risultato clinicamente rilevante ottenuto attraverso uno studio non profit, e condotto con regole di trasparenza e correttezza deontologica, non possa essere utilizzato ai fini dello sviluppo industriale del farmaco. Tuttavia, questo farebbe acquisire alla ricerca un valore economico spodestando il carattere *non profit* con la quale essa è iniziata. Ciò posto, e in considerazione di quanto affermato circa la figura del promotore, nell'ottica di un aggiornamento della normativa sarebbe necessario classificare la sperimentazione esclusivamente sulla base delle caratteristiche del promotore e non dell'utilizzazione dei risultati che dalla ricerca derivano.

## **2.6 LA NORMATIVA SULLA PROTEZIONE DEI DATI PERSONALI**

Il 12 Aprile 1973 la Corte Costituzionale, con la sentenza n. 38, colloca per la prima volta il diritto alla riservatezza tra i diritti inviolabili dell'uomo, con espresso riferimento all'articolo 2 della Costituzione. Da allora, il diritto alla riservatezza è divenuto prerogativa fondamentale in tutti gli ambiti sociali e civili. L'evoluzione tecnologica ed il ricorso sempre maggiore a sistemi di immagazzinamento e conservazione di dati, ha contribuito ad una vivace evoluzione normativa del diritto ed al contemporaneo incremento delle relative forme di tutela. Contemporaneamente, all'interno della Comunità Europea, si sono affermati principi quali quello della libera circolazione dei dati personali che facevano nascere il bisogno di un continuo bilanciamento tra i due interessi<sup>82</sup>.

Prima di analizzare le implicazioni che il diritto alla riservatezza dei dati personali ha nell'ambito delle sperimentazioni cliniche, è necessario partire da una premessa. Il

Legislatore non ha mai dato una definizione né del diritto alla riservatezza né della privacy. È dunque necessario rifarsi all'accezione comune, con la quale si indica, con il termine di privacy, quel diritto alla riservatezza delle informazioni personali ed all'identità personale o meglio quel diritto eterogeneo composto, oltre che dal diritto alla riservatezza, anche dal potere di controllo sulla circolazione delle proprie informazioni personali<sup>83</sup> e dal diritto di “*essere lasciati in pace*”<sup>84</sup> inteso come tutela per l'individuo rispetto ad eventuali ingerenze di terzi nella propria sfera personale<sup>82</sup>.

### **2.6.1 Riferimenti normativi in ambito europeo-internazionale**

Fin dagli anni '50 si è avvertito il bisogno di proteggere la sfera privata-familiare dell'individuo, contrapponendo tale bisogno ad interessi di tipo socio-economici tipici di una società in evoluzione<sup>82</sup>. Il primo intervento legislativo in tema di diritto alla privacy risale alla **Convenzione europea dei diritti dell'uomo del 1950**<sup>85</sup>.

A livello comunitario, il primo intervento legislativo, tuttora cardine nello studio e nell'interpretazione del diritto alla riservatezza, è la **Direttiva 95/46/CE del 24 ottobre 1995**, interamente dedicata alla tutela delle persone fisiche, con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati<sup>86</sup>. Alla Direttiva 95/46/CE hanno fatto seguito altri interventi comunitari per settori più specifici, la direttiva 97/66/CE e la direttiva 2002/58/CE.

Anche la **Carta dei diritti fondamentali dell'Unione Europea del 2000**, all'art. 8 dispone che “*ogni individuo ha diritto alla protezione dei dati di carattere personale che lo riguardano [...] e che tali dati devono essere trattati secondo i principi di lealtà, per finalità determinate e in base al consenso della persona interessata o a un altro fondamento legittimo previsto dalla legge*”<sup>87</sup>.

Il primo atto legislativo europeo vincolante è rappresentato dal **Regolamento CE n. 45/2001 del 18 dicembre 2000** che riguarda la tutela delle persone fisiche in relazione al trattamento dei dati personali da parte delle istituzioni e degli organismi comunitari, nonché la libera circolazione di tali dati. Esso ha come fine quello di “*garantire su tutto il territorio comunitario un'applicazione coerente ed omogenea delle norme relative alla tutela della libertà e dei diritti fondamentali delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali*”<sup>88</sup>.

Degno di essere menzionato è anche il **Trattato di Lisbona** che, dispone espressamente all'art. 16 come “*ogni persona ha diritto alla protezione dei dati di carattere personale che la riguardano*”<sup>89</sup>, ed eleva tale principio a diritto fondamentale dell'individuo.

Attualmente, il corpo normativo europeo fondamentale in materia di protezione dei dati personali è rappresentato dal **Regolamento UE 2016/679**<sup>90</sup>, pubblicato nella G.U. dell'Unione Europea il 4 maggio 2016. Il regolamento abroga, dopo oltre vent'anni di validità, la direttiva 95/46/CE ed inizia un percorso volto ad uniformare ed ampliare la normativa fino ad allora vigente in ogni Stato. Ad ogni Stato membro è stato dato un periodo di tempo di circa 2 anni per poter formulare specifiche norme che applichino, entro i confini nazionali, i principi fondamentali del regolamento.

Il testo riconosce il diritto alla protezione dei dati come fondamentale diritto di libertà degli individui e al contempo, definisce gli ambiti in cui il trattamento dei dati è indispensabile per garantire altri diritti fondamentali, quali la sicurezza, la salute, la protezione sociale ed allo stesso tempo specifica le regole che si applicano sull'intero territorio dell'Unione e per tutti i cittadini europei<sup>91</sup>.

Gli aspetti più innovativi e fondanti sono qui di seguito elencati.

1. Il regolamento vuole essere un'unica norma per l'intera Unione Europea. Cadono i confini nazionali si forma un unico grande spazio economico ed informatico, in cui i cittadini hanno livelli di protezione uniforme.
2. Si riconosce quale **diritto fondamentale** “...*la protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento di dati di carattere personale...*”<sup>90</sup>.
3. Si introduce il concetto di "**responsabilizzazione**" (cd. *accountability*), che attribuisce ai titolari del trattamento il compito di assicurare, e di comprovare, il rispetto dei principi applicabili al trattamento dei dati personali (art. 5).
4. Nasce il concetto di “**privacy by design**”, cioè la volontà di creare un'architettura della protezione dei dati personali già nella fase di progettazione dei sistemi informativi. La “prevenzione” diventa una modalità di lavoro standard anche per gli operatori della privacy.
5. Nasce una nuova figura, il **DPO** – data protection officer – ovvero il Responsabile della protezione dei dati personali.

6. Ai cittadini è garantito un miglior controllo dei loro dati personali; si deve garantire il “*diritto all'oblio*” ossia la possibilità di far cancellare i propri dati dai sistemi informativi e anche dal web (purché non sussistano motivi legittimi per conservarli); si devono adottare tecniche come l'uso di pseudonimi, (o “anonimizzazione”) affinché si possano sfruttare i vantaggi dell'innovazione dei big data tutelando nel contempo la privacy.

Nel corso della discussione della legge la comunità scientifica ha fatto emergere le proprie perplessità sull'impatto della nuova normativa rispetto all'uso dei dati personali, specialmente quelli sanitari, per la ricerca. Il nuovo testo di legge sotto questo profilo ha ricevuto una valutazione favorevole e, dopo una serrata discussione, si è giunti a modificare gli articoli che avrebbero imposto nuovi e sproporzionati limiti all'uso dei dati sanitari per la ricerca.

L'uso dei dati per scopi di ricerca anche e soprattutto sanitaria è, anzi, sostenuto e valorizzato: l'art. 9 (punti h, i, j) individua l'intero ambito della sanità pubblica, della prevenzione, del governo dei sistemi sanitari e della ricerca sanitaria come ambito per il quale il trattamento dei dati particolari (a noi italiani più comunemente noti come “dati sensibili”) deve essere consentito senza dover acquisire il consenso delle persone interessate. L'art. 89 indica la minimizzazione e l'anonimizzazione dei dati come obblighi da mettere in atto per trattare dati per scopi di ricerca scientifica, a garanzia della sicurezza e della tutela dei diritti dei soggetti interessati, ma se ciò impedisce di poter sviluppare la ricerca stessa, prevede che sia possibile derogare, secondo regole definite anche a livello nazionale.

Inoltre, laddove venga richiesto il consenso all'interessato (es. per tutte le attività di cura) viene indicata l'opportunità di raccogliere il consenso anche per un successivo trattamento di dati personali per settori di ricerca/eventuali progetti di ricerca non ancora definiti, ponendo a garanzia della correttezza i vincoli dei codici deontologici. La Legge europea del 20 novembre 2017 n. 167<sup>92</sup>, all'art. 28 si introduce una modifica al Codice privacy prevedendo che sia possibile riutilizzare i dati personali raccolti per altri scopi, senza chiedere il consenso agli interessati ma con una specifica autorizzazione del Garante.

Ai singoli Stati membri è lasciato il compito di adoperarsi per dare garanzie di liceità, correttezza, sicurezza dei trattamenti di dati personali, a tutela delle persone nel rispetto di quanto indicato nel Regolamento.

### ***2.6.2 L'ordinamento nazionale e il Garante della Privacy: il Codice in materia di protezione dei dati personali (D.lgs 196/2003)***

Per esaminare meglio la normativa italiana sul diritto alla privacy ed alla riservatezza dei dati personali è necessario sottolineare che nell'ordinamento nazionale manca un puntuale riferimento costituzionale al diritto in questione e lo stesso è quindi ricondotto all'interno dell'alveo dei diritti della persona. La Costituzione quindi non contiene una disciplina esplicita del diritto alla privacy, ma il fondamento costituzionale è rinvenibile sia in disposizioni di carattere generale (cfr artt. 2 e 3 Cost.) sia sotto forma di tutele singole e specifiche (cfr artt. 13, 14, 15 e 21 Cost.). Tali articoli affermano l'inviolabilità di tale diritto che, essendo annoverato i principi fondamentali, non è oggetto di revisione costituzionale<sup>82</sup>.

Riguardo alla tutela costituzionale della personalità, la dottrina si è schierata su due posizioni contrapposte<sup>93</sup>.

A livello giurisprudenziale è opinione comune vedere nell'art. 2 della Costituzione una matrice generale di tutela del diritto alla privacy: la disposizione sembrerebbe pertanto fornire la *“copertura costituzionale ai nuovi valori emergenti della personalità”*<sup>94</sup>.

Se consideriamo la privacy come aspetto legato alla libertà personale, tale diritto è riconosciuto come duplice libertà. Una libertà negativa che consiste nella non interferenza altrui nella propria sfera privata e quindi il diritto e l'interesse affinché determinate informazioni e dati non siano trattate da terzi senza il proprio consenso; ed una libertà positiva contraltare di tale facoltà di prestare il consenso al trattamento di tali dati, o meglio, come *“il diritto di controllare nella vita di relazione, la rivelazione e l'uso pubblico di dati, notizie e informazioni che siano attinenti alla propria persona”*<sup>95</sup>. La Consulta, con la sentenza n. 38 del 12 aprile 1973, ha ricondotto *“il diritto al proprio decoro, al proprio onore, alla propria rispettabilità, riservatezza, intimità e reputazione”*<sup>96</sup> (sanciti negli artt. 8 e 10 della Convenzione europea sui diritti dell'uomo) tra i diritti inviolabili di cui agli artt. 2 e 3 Cost.

A livello di legislazione ordinaria, il primo contatto tra l'ordinamento italiano ed il diritto alla privacy è stato realizzato con la **Legge del 31.12.1996 n. 675**<sup>97</sup>. Il corpo legislativo ebbe come principale scopo quello di istituire il Garante per la protezione dei dati personali, più comunemente chiamato Garante per la privacy. Tale onere a carico dello Stato Italiano era stato infatti imposto dalla stessa direttiva 95/46/CE, all'articolo 28<sup>86</sup>. La direttiva detta anche i principi guida di tale istituzione consistenti nella totale indipendenza nell'esercizio delle proprie funzioni, nell'obbligatorietà di consultazione al momento dell'elaborazione di misure inerenti il diritto o la tutela del diritto alla privacy ecc.

Tali principi guida sono stati poi ulteriormente elaborati con il **D.lgs. del 30 giugno 2003 n.196 - Codice in materia di protezione dei dati personali**<sup>98</sup> - che dedica al Garante per la protezione dei dati personali gli artt. 153-160. Tali disposizioni riguardano tutti gli ambiti dell'attività dell'Istituto. Organo collegiale costituito da quattro componenti eletti dalle due Camere, il Garante ha compiti ben delineati (*ex art. 154*). Controlla se i trattamenti sono effettuati nel rispetto della disciplina applicabile; esamina i reclami e le segnalazioni e provvede ai ricorsi presentati; prescrive anche d'ufficio ai titolari del trattamento le misure necessarie o opportune al fine di rendere il trattamento conforme alle disposizioni vigenti; vieta il trattamento illecito o non corretto dei dati o ne dispone il blocco; segnala al Parlamento e al Governo l'opportunità di interventi normativi richiesti dalla evoluzione del settore; esprime pareri; denuncia i fatti configurabili come reati perseguibili d'ufficio; predispone annualmente una relazione al Parlamento sull'attività svolta e sullo stato di attuazione del codice.

Il Legislatore attribuisce al Garante anche il potere di controllo e di ispezione che esso esercita *ex art. 157* nei confronti del titolare, del responsabile, dell'interessato o anche del terzo in caso di pericolo di non corretto trattamento dei dati.

La portata innovatrice del Codice<sup>98</sup> non si esaurisce con l'istituzione del Garante. Il corpo normativo, diviso in tre parti, si compone di 186 articoli. Una prima parte dedicata ai principi ed alle disposizioni di carattere generale, una seconda di carattere più specifico (trattamento dei dati in ambito giudiziario, pubblico o sanitario) ed una terza parte che tratta le forme di tutela dell'interessato e le relative sanzioni. Il Codice esordisce la chiara enunciazione di principio secondo cui "*chiunque ha diritto*

*alla protezione dei dati personali che lo riguardano*”<sup>98</sup>. La tutela dei dati personali dell’individuo è un valore sociale ed un diritto fondamentale della persona. La disposizione di maggiore rilevanza è quella riportata nell’articolo 3 che impone di configurare i sistemi informativi riducendo al minimo l’utilizzazione di dati personali e di dati identificativi, *“in modo da escluderne il trattamento quando le finalità perseguite possono essere realizzate mediante dati anonimi o attraverso opportune modalità che permettano di identificare l’interessato solo in caso di necessità*”<sup>98</sup>. Si introduce, così, un criterio di limitazione nella raccolta e nel trattamento dei dati. Le modalità di trattamento dei dati vengono trattate all’articolo 11. La norma detta i principi generali per il trattamento dei dati personali che *“deve essere svolto in modo lecito e corretto ed i cui dati, raccolti esclusivamente per determinati espliciti e legittimi scopi, debbono necessariamente essere pertinenti alle finalità del trattamento stesso e conservati in una forma che ne consenta l’identificazione dell’interessato per un periodo non superiore a quello necessario in relazione al motivo per cui sono stati trattati*”<sup>98</sup>.

Il diritto alla riservatezza, quindi, non viene più inteso in un senso puramente negativo – come facoltà di opporsi alle intromissioni di estranei nella vita privata, o di rifiutare il consenso alla diffusione di informazioni sul proprio conto – ma in senso positivo, come affermazione della libertà e della dignità della persona e come potere di limitare il potere informatico, controllando i mezzi ed i fini di quel potere<sup>99</sup>.

Figura centrale del testo normativo è quella “dell’interessato”, cioè la persona fisica a cui si riferiscono i dati trattati. L’articolo 7 ne disciplina i relativi diritti con particolare riferimento al diritto di accesso ai dati, ma anche al diritto all’opposizione (art. 7 comma 4 lett. a). L’art. 13 riguarda, invece, l’informativa, attraverso il quale l’interessato viene informato circa la finalità e modalità del trattamento, la natura obbligatoria o facoltativa del conferimento dei dati, le conseguenze di un eventuale rifiuto di rispondere; le categorie di soggetti ai quali i dati personali possono essere comunicati o che possono venirne a conoscenza; i diritti di cui all’art.7 e gli estremi identificativi del titolare ed eventualmente del responsabile del trattamento. Nell’articolo 15 si dispone relativamente ai danni cagionati per effetto del trattamento. In caso di danno derivato da un illegittimo o non corretto trattamento dei

dati personali, sarà il titolare di tali dati ad avere, in sede processuale, l'onere della prova di aver rispettato le misure idonee necessarie e prescritte.

Esaurita la parte generale, il D.lgs. n. 196<sup>98</sup> detta i principi generali per specifici settori. All'ambito sanitario è destinato l'intero Titolo V, articoli dal 75 al 96.

La marcata attenzione che il Codice pone sui c.d. dati sanitari – cioè tutti quei dati idonei a rilevare lo stato di salute dell'interessato, nel senso di mera informazione di natura medica, biologica o chimica – è dovuta al fatto che essi costituiscono il l'aspetto più delicato dell'argomento privacy. Come affermato dal Consiglio d'Europa con la raccomandazione n. 97/5, possono costituire dati sanitari *“tutti i dati di qualunque tipo, che riguardano i caratteri ereditari di un individuo o che sono in rapporto con quei caratteri che formano il patrimonio di un gruppo di individui affini”*<sup>100</sup>.

Il Codice dispone particolari forme di tutela nei confronti degli interessati di cui vengono raccolti i relativi dati sanitari, sia in ragione del soggetto che effettua il trattamento sia a seconda della finalità per cui tale trattamento è disposto. In questo scenario emerge la contrapposizione tra gli interessi in gioco. Da un lato la ricerca medico-scientifica e, dall'altro, il diritto alla riservatezza dell'interessato. Il Codice fornisce una forte tutela al soggetto nei casi di trattamento di dati finalizzati alla salute dell'interessato, ma, parallelamente, restringe la sfera di protezione dello stesso quando vengono in rilievo le ragioni di tutela sanitaria della collettività<sup>101</sup>.

L'art. 82 regola i casi di emergenza. La norma dispone che il consenso al trattamento può essere prestato in un secondo momento rispetto alla prestazione quando ricorrono casi di emergenza sanitaria o di igiene pubblica. L'informativa ed il consenso potranno altresì essere acquisiti successivamente anche nei casi di impossibilità fisica, di incapacità di intendere o di volere (quando non è possibile acquisire il consenso da chi esercita legalmente la potestà), di rischio grave ed imminente per la salute dell'interessato o in tutti quei casi in cui la prestazione medica rischierebbe di essere compromessa se si seguisse la normale procedura di acquisizione del consenso<sup>82</sup>.

### ***2.6.3 Il regolamento Europeo 679/2016 e la sua applicazione nell'ordinamento nazionale***

Il Codice in materia di protezione dei dati personali<sup>98</sup> ha rappresentato per quasi 15 anni il testo fondante la tutela dei dati personali ed ha costituito la norma di riferimento in questo ambito.

Il 4 maggio del 2016 è entrato in vigore il Regolamento UE 2016/679<sup>90</sup>, un testo fondamentale che ha modificato, in alcune parti anche in maniera sostanziale, i preesistenti testi normativi. La nuova disciplina impone un diverso approccio al trattamento dei dati personali, prevede nuovi adempimenti ed ha richiesto un'intensa attività di adeguamento da completare entro 2 anni (Maggio 2018) dalla pubblicazione del nuovo testo. Anche l'Italia, come gli altri Paesi dell'UE, ha recepito la nuova direttiva europea e ha promulgato nuovi testi normativi con lo scopo di uniformarsi e adattare le norme nazionali a quelle comunitarie. Tuttavia l'Italia si colloca tra i Paesi Europei con una normativa – vigente fino a Maggio 2018 – che prevede un alto livello di protezione per i dati personali e le prassi correnti già applicate in sanità non hanno dovuto subire eccessivi mutamenti.

Appena recepite le nuove indicazioni comunitarie, il Garante ha suggerito di avviare, con assoluta priorità, tre processi principali.

1. La designazione del **Responsabile della protezione dei dati (RPD)** (artt. 37-39). Questa nuova figura costituisce il fulcro del processo di attuazione del principio di "responsabilizzazione". Egli possiede tre requisiti fondamentali relativamente alla posizione (riferisce direttamente al vertice), all'indipendenza (non riceve istruzioni per quanto riguarda l'esecuzione dei compiti) e all'autonomia (dispone di risorse umane e finanziarie adeguate)<sup>91</sup>.
2. L'istituzione del **Registro delle attività di trattamento** (art. 30 e cons. 171). Il registro deve effettuare la ricognizione dei trattamenti svolti e delle loro principali caratteristiche (finalità del trattamento, descrizione delle categorie di dati e di interessati e delle categorie di destinatari; misure di sicurezza; tempi di conservazione; ecc.). La ricognizione è necessaria al fine di verificare il rispetto dei principi fondamentali, la liceità del trattamento, nonché l'opportunità dell'introduzione di misure a protezione dei dati fin dalla progettazione e per impostazione (privacy by design e by default)<sup>91</sup>.

3. La **notifica delle violazioni dei dati personali** (c.d. *data breach*, artt. 33 e 34), ovvero la pronta attuazione delle misure relative alle violazioni dei dati personali Il Garante peraltro aveva già definito, a luglio 2015, l'obbligo di segnalazione entro 48 ore delle violazioni di dati o gli incidenti informatici occorsi nelle pubbliche amministrazioni (cfr. provvedimento 393/2015<sup>102</sup>), poi divenute 72 ore con il provvedimento 157/2019<sup>103</sup> del 30 luglio 2019, attualmente in vigore.

Il nostro Paese ha ufficialmente adeguato il proprio Codice al nuovo Regolamento europeo 2016/679 mediante il **D.Lgs 101 del 10 agosto 2018**<sup>104</sup>, entrato in vigore il 19 settembre 2018. L'iter di emanazione del Decreto attuativo del regolamento comunitario è stato molto complesso. Prima di giungere all'emanazione ci sono stati numerosi cambi di rotta sul Tavolo dei lavori. Nella prima fase la Commissione sembrava infatti più propensa ad abrogare "in toto" il vecchio codice privacy con l'obiettivo di alleggerire e semplificare la disciplina; ad una seconda valutazione, è cambiato totalmente l'orientamento optando per una decretazione "modificatrice ed integrativa". A tale impostazione si è giunti nella considerazione e nella consapevolezza di dover armonizzare ed inserire nuove indicazioni e disposizioni in un contesto caratterizzato ancora da "scarsa cultura della privacy" ed in un ambito normativo già ben stratificato. La necessità di emanare il Decreto 101/2018 trova dunque il suo fondamento nell'esigenza di contemperare un duplice scopo, il primo "abrogativo" (si procede all'abolizione di alcune disposizioni del vecchio codice) e il secondo "innovativo" (inserimento e modifica di nuove disposizioni perseguendo l'ambizione di completare il quadro della "nuova privacy" adeguando le vecchie disposizioni del Codice in una nuova rilettura "europea" disciplinata dal GDPR (Regolamento Generale sulla Protezione dei Dati)<sup>105</sup>.

Le norme in esso contenute formano parte integrante di un unico sistema normativo a due livelli, composto (i) dal GDPR, in vigore su tutto il territorio dell'Unione, e (ii) dal d.lgs. n.101, le cui disposizioni trovano applicazione sul territorio italiano, in conformità con il Regolamento (UE) 2016/679. La normativa italiana e quella europea rappresentano un ordinamento giuridico integrato e complesso, retto dal principio di supremazia della normativa europea su quella nazionale.

Le novità introdotte dal D. Lgs 101/2018 sono notevoli. Tuttavia, la loro applicazione non risulta priva di problematiche e complessità riconducibili alla

difficoltà di interpretare in chiave più ampia la nuova spinta “innovativa” europea. Infatti, a differenza dell’impostazione culturale anglosassone (ispiratrice del GDPR), che detta i principi cardine ispiratori, lasciando ampio spazio nella scelta delle misure e modalità di attuazione degli stessi, la nostra cultura nazionale sulla Privacy è abituata al contrario a ricevere dal legislatore indicazioni, modalità di attuazione e linee guida il più possibile precise, puntuali e dettagliate che lasciano un ridotto margine di “interpretazione”. Il Decreto attuativo 101/2018, se da un lato non introduce novità rilevanti in merito a temi quali l’informativa ed il consenso regolamentati dal GDPR (ad eccezione di alcune disposizioni sui minori, , sul trattamento di dati genetici, biometrici e sanitari), dall’altro, detta ed introduce rilevanti modifiche riguardanti le sanzioni, i diritti dell’interessato, l’attribuzione al Garante di compiti ulteriori, le modalità di attuazione del GDPR per le micro, piccole e medie imprese, i servizi dell’informazione e i minori, i codici deontologici, le regole di condotta, il trattamento di “categorie particolari di dati” per finalità di ricerca scientifica, fini statistici e di rilevante interesse pubblico<sup>105</sup>.

Sono qui di seguito elencate le principali modifiche attuative apportate, con particolare riferimento all’ambito sanitario e/o della ricerca.

### **Principi, consenso e informativa**

- *Consenso dei minori in relazione ai servizi della società dell’informazione* (Art.2-quinquies): l’età minima richiesta al minore per esprimere il consenso è stata abbassata a 14 anni. Sotto tale soglia il consenso dovrà essere prestato da chi esercita la potestà genitoriale.
- *Trattamento dei dati sanitari, genetici e biometrici* (Art.2-septies, Art.100, Art. 104, Art. 110): Non occorre più il consenso per il trattamento dei dati sanitari, genetici e biometrici se tali dati vengono trattati per finalità di diagnosi, cura, ricerca scientifica, biomedica o epidemiologica.
- *Trattamento di dati per fini di rilevante interesse pubblico* (Art.2-sexies): Viene individuato un elenco di trattamenti per categorie “particolari” di dati il cui trattamento trova legittimazione per l’esecuzione di un compito di interesse pubblico o connesso all’esercizio di pubblici poteri.

## **Sanzioni**

- *Sanzioni Amministrative Pecuniarie* (Art. 166): Sono definiti i criteri di applicabilità delle sanzioni amministrative pecuniarie di cui all'art. 83 GDPR e si definiscono i criteri secondo i quali applicare le sanzioni. Dall'applicazione delle sanzioni di minore entità (10 milioni di euro per i singoli e per le aziende fino al 2% del fatturato globale annuo) a quelle di maggiore entità (20 milioni di euro per i singoli o fino al 4% del fatturato).
- *Sanzioni penali* (artt.167 e ss.): Le sanzioni prevedono misure che vanno da 6 mesi fino a 6 anni di reclusione. “...*Chiunque, al fine di trarre per sé o per altri profitto ovvero di arrecare danno all'interessato, operando in violazione di quanto disposto dal Regolamento arreca nocimento all'interessato, sarà punito*”<sup>104</sup> per i reati di: 1) Trattamento illecito di dati (reclusione da 1 a 3 anni); 2) Comunicazione e diffusione illecita di dati personali su larga scala (reclusione da 1 a 6 anni); 3) Acquisizione fraudolenta di dati personali su larga scala (reclusione da 1 a 4 anni); 4) Falsità nelle dichiarazioni al Garante e interruzione dell'esecuzione dei compiti o dell'esercizio dei poteri del Garante (da 6 mesi a 3 anni); 5) Inosservanza dei provvedimenti del Garante (da 3 mesi a 2 anni).

## **Diritti dell'interessato**

- *Esercizi dei diritti dell'interessato – Limitazioni* (artt. 2-undecies e 2-duodecies): i diritti riconosciuti all'interessato dal Regolamento non possono essere esercitati con richiesta al titolare del trattamento ovvero con reclamo ai sensi dell'articolo 77 del Regolamento qualora dall'esercizio di tali diritti possa derivare un pregiudizio effettivo su interessi normativamente tutelati.

## **Autorità di controllo (tutela amministrativa e giurisdizionale)**

- *Forma di tutela alternativa per l'interessato* (Art.140-bis): Qualora l'interessato ritenga che i diritti di cui gode siano stati violati può scegliere di proporre il reclamo dinanzi al Garante o in alternativa dinanzi all'Autorità giudiziaria competente. Una forma di tutela esclude l'altra.
- *Rafforzamento dell'indipendenza dei poteri e dei compiti del Garante* (Art.2 quater).

- *Segnalazione all’Autorità del Garante (Art. 144): Non solo l’interessato, ma “chiunque può rivolgere una segnalazione che il Garante può valutare anche ai fini dell’emanazione dei provvedimenti di cui all’art. 58 del Regolamento”.*

#### ***2.6.4 Il trattamento di dati personali nell’ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali***

Successivamente all’entrata in vigore del Decreto, nel mese di Dicembre 2018, il Garante ha emesso importanti provvedimenti per il mondo della ricerca scientifica sanitaria ed epidemiologica. Queste consistono in regole deontologiche per i trattamenti nell’ambito del sistema statistico nazionale e da parte di enti di ricerca e prescrizioni contenute nelle autorizzazioni generali per trattare dati genetici e per il riutilizzo dei dati sanitari. Si tratta di adempimenti previsti dal D. lgs. 101/18 art. 20 e 21 per adeguare le autorizzazioni generali e i codici di condotta precedenti al Regolamento europeo. Il Garante ha analizzato i documenti evidenziando le parti in contrasto con il Regolamento Europeo, che devono essere disapplicate e abrogate. Punto di forza è la necessità di documentare adeguatamente i progetti e le cautele adottate, prevedendo in anticipo fasi e modalità di trattamento. E’ la cosiddetta “*privacy by design*”<sup>106</sup>.

L’affermazione del valore della ricerca per il progresso economico e sociale si ritrova nel Regolamento nel primo considerando e la possibilità di autodefinire le regole specifiche di trattamento caso per caso, può agevolare i ricercatori, pur con le tante limitazioni e i vincoli posti delle disposizioni dell’Autorità.

Fra le regole imposte, la più importante è la **minimizzazione**: quando le circostanze lo consentono, l’uso di dati anonimi, oltre che obbligatorio, è anche la via più agevole per realizzare le finalità di ricerca scientifica.

L’autorizzazione n. 8 ha rivisto le regole per trattare dati genetici, per la quale si rimanda al paragrafo successivo ad esso dedicato.

L’autorizzazione n. 9 tratta della ricerca scientifica medica, biomedica ed epidemiologica condotta da università, enti e istituti di ricerca, società scientifiche, esercenti professioni sanitarie e organismi sanitari con dati acquisiti in precedenza per altri scopi (di cura, di ricerca) oppure con dati riferiti a persone che per la gravità del loro stato clinico non possono prestare validamente il consenso. In questi casi,

occorre l'approvazione del competente CE. Si conferma che il consenso dei soggetti interessati non va richiesto se la ricerca è prevista da una norma di legge o di regolamento o quando particolari ragioni lo rendono impossibile (soggetti deceduti o irreperibili) o vi sono motivi etici o organizzativi che non lo consentono<sup>106</sup>.

I dati personali devono essere, in ogni caso pseudonimizzati per impedirne l'identificazione, salvo quando l'abbinamento è ritenuto essenziale per i risultati della ricerca utilizzando, comunque, solo i dati minimi necessari. La comunicazione dei dati personali fra ricercatori è ammessa se viene fatta da un centro promotore, centro coordinatore o centro partecipante a quella ricerca ed è indispensabile per raggiungere i risultati prefissati. Il progetto di ricerca deve, inoltre, prevedere un termine dopo il quale i dati vengono anonimizzati (si ricorda che questa operazione impedisce qualsiasi successiva connessione/aggiunta di dati a quelli originari-cosiddetto linkage)<sup>106</sup>.

Le nuove prescrizioni sono operative dalla data di pubblicazione sulla Gazzetta Ufficiale (11 gennaio 2019).

Il Garante ha inoltre modificato le regole deontologiche per la ricerca scientifica. Tali regole erano contenute in precedenza nell'allegato A.4 del Codice. L'esame del Garante ha definito quali siano le regole ancora compatibili con il nuovo assetto normativo. Vengono, inoltre, illustrati i criteri da considerare per il rischio di identificabilità di un individuo e confermata l'indicazione della frequenza pari a tre per ogni variabile per poter dichiarare la non identificabilità (ossia che il database contiene dati anonimi). Regole dettagliate vengono poste per fornire l'informativa, anche quando i dati non sono raccolti direttamente e sono raccolti in ambiti vasti. Nel caso di dati particolari occorre il consenso dell'interessato oppure si utilizzano dati anonimi. La ricerca medica, biomedica ed epidemiologica che non ha ricaduta significativa sull'interessato, deve svolgersi nel rispetto delle regole etiche internazionali e comunitarie e deve lasciare al soggetto aderente la scelta di conoscere o meno i risultati specifici a lui riferiti. I dati personali possono essere conservati per il tempo necessario a raggiungere i risultati della ricerca, devono essere utilizzati solamente per quello scopo e vanno protetti da dispersioni, alterazioni, furti e usi diversi. Anche le regole deontologiche sono operative dalla loro pubblicazione in Gazzetta ufficiale, avvenuta il 14 gennaio 2019<sup>106</sup>.

La comunità scientifica ha, però, avuto facoltà di proporre modifiche a queste regole e definire un testo nuovo. Proprio in virtù di questa facoltà, su queste prescrizioni provvisorie, emesse a dicembre 2018, era stata aperta una fase di consultazione pubblica. Conclusa la consultazione, con il provvedimento del 5 giugno 2019<sup>107</sup>, recentemente pubblicato, sono state rese pubbliche le prescrizioni definitive. Esse hanno avuto, come oggetto principale, il trattamento dei dati personali nell'ambito degli studi retrospettivi e della ricerca genetica.

Si conferma che il consenso non va richiesto se la ricerca è prevista da una norma di legge o di regolamento. quando gli interessati sono deceduti o irreperibili si possono utilizzare i loro dati se sono necessari per il raggiungimento degli scopi della ricerca. La pseudonimizzazione dei dati è da considerare sempre necessaria durante le fasi di trattamento e l'anonimizzazione (ossia trattare i dati individuali in modo che risulti assolutamente impossibile riferirli a un singolo individuo indentificato) è prescritta oltre che per qualsiasi pubblicazione dei dati, anche quando la ricerca non ha più necessità di dati riconducibili a un individuo (ad es. quando la ricerca è puntuale e non si prevede un follow up).

Riguardo ai dati genetici, infine, le prescrizioni identificano innanzitutto il significato dei vari termini (dato genetico, campione biologico, test farmacogenetico, consulenza genetica) e per queste fattispecie indicano le prescrizioni specifiche, che sono le più rigorose nell'ambito del trattamento di dati sanitari.

#### ***2.6.5 Il caso particolare dei dati genetici***

Particolare tipologia di “dati sanitari” sono poi i c.d. dati genetici di cui il precedente Codice in materia di protezione dei dati personali<sup>98</sup> non forniva una interpretazione autentica. La norma di riferimento è l'art. 90 che permette il trattamento di tali particolari dati limitatamente ai casi in cui il Garante abbia rilasciato un'autorizzazione ad hoc solo dopo aver interpellato a riguardo il Ministro della Salute, che a sua volta deve aver acquisito il parere del Consiglio Superiore di Sanità. La ragione di tale iter così specifico, tecnico e dettagliato è da rintracciare nella particolare delicatezza delle informazioni che si possono trarre da tali dati<sup>82</sup>.

Per la mancanza di una definizione codicistica, è intervenuto, su questo punto, il Garante. Come dispone l'Autorizzazione generale n. 8/2016, si deve intendere per

dato genetico “*il risultato di test genetici o ogni altra informazione che, indipendentemente dalla tipologia, identifica le caratteristiche genotipiche di un individuo trasmissibili nell’ambito di un gruppo di persone legate da vincoli di parentela*”. In particolare, il Garante dispone all’art. 3 per quali fini possano essere trattati i dati genetici, ponendo quale unica condizione quella che tali finalità non possano essere conseguite mediante l’utilizzo di dati o campioni anonimi. Le finalità previste dall’articolo possono essere riassunte nella tutela della salute dell’interessato o di altro individuo appartenente allo stesso ceppo genetico, nella ricerca scientifica e statistica, nella sperimentazione medica, nell’accertamento di vincoli di consanguineità e ricongiungimento familiare o nello svolgimento delle investigazioni difensive da parte del difensore.

Per quanto riguarda le modalità di trattamento dei dati genetici raccolti, l’autorizzazione pone forti tutele a protezione degli stessi tramite l’adozione di misure di sicurezza e modalità pratiche di raccolta, utilizzo e conservazione nelle quali è costantemente rispettato il principio di necessità e l’anonimato dei dati, quando possibile.

L’art. 5 riguarda l’informativa che deve essere fornita. Devono essere evidenziati i seguenti aspetti.

- a) l’esplicitazione analitica di tutte le specifiche finalità perseguite;
- b) i risultati conseguibili anche in relazione alle notizie inattese che possono essere conosciute per effetto del trattamento dei dati genetici;
- c) il diritto dell’interessato di opporsi al trattamento dei dati genetici per motivi legittimi;
- d) la facoltà o meno, per l’interessato, di limitare l’ambito di comunicazione dei dati genetici e il trasferimento dei campioni biologici;
- e) il periodo di conservazione dei dati genetici e dei campioni biologici<sup>82</sup>.

Nei casi di trattamenti effettuati per scopi di ricerca scientifica e statistica, l’informativa deve, inoltre, sottolineare come il consenso possa essere revocato in ogni momento, gli accorgimenti adottati per consentire l’identificabilità degli interessati soltanto per il tempo necessario agli scopi della raccolta o del successivo trattamento (ex art. 11 comma I lett. e) del Codice) e l’eventualità che i dati raccolti potranno essere conservati ed utilizzati per altri scopi di ricerca scientifica e

statistica. Per i trattamenti effettuati tramite test genetici per finalità di tutela della salute, l'autorizzazione prevede l'affiancamento all'interessato di un "consulente genetista" il cui compito è quello di aiutare i soggetti interessati a prendere in piena autonomia le decisioni ritenute più opportune ed adeguate. In tali casi, inoltre, all'interessato è richiesto di dichiarare se vuole conoscere o meno i risultati dell'esame o della ricerca, comprese eventuali notizie inattese che lo riguardano, qualora queste ultime rappresentino per l'interessato un beneficio concreto e diretto in termini di terapia o di prevenzione o di consapevolezza delle scelte riproduttive.

Per quanto riguarda invece la cessazione del trattamento, l'autorizzazione nulla dispone, o meglio, l'argomento viene trattato solo indirettamente nella parte riguardante la conservazione dei dati e dei campioni. Il punto 8) del testo infatti, richiamando l'art. 11 del Codice, pone quale regola generale quella della conservazione dei dati per il periodo di tempo strettamente necessario e non superiore a quello utile per perseguire le finalità e gli scopi per i quali sono stati raccolti. Deroga a tale principio generale è il disposto contenuto al punto 8.1) che sancisce che i campioni biologici prelevati e i dati genetici raccolti per scopi di tutela della salute possano essere conservati ed utilizzati per finalità di ricerca scientifica o statistica, ferma restando la necessità di acquisire il consenso informato delle persone interessate, eccetto che nei casi di indagini statistiche o ricerche scientifiche previste dalla legge o limitatamente al perseguimento di scopi scientifici e statistici direttamente collegati con quelli per i quali è stato originariamente acquisito il consenso informato. In tali casi parrebbe quindi che i dati, alla cessazione del trattamento originario per cui sono stati raccolti, non vengano distrutti, ma possano essere riutilizzati anche senza un successivo consenso a riguardo<sup>82</sup>.

In seguito all'entrata in vigore del Regolamento Europeo 2016/679 e del D.lgs 101/2018, con cui l'Italia armonizza le norme nazionali a quelle comunitarie, sono state riviste le regole dall'autorizzazione n. 8 del Garante per trattare dati genetici. Le persone che trattano i dati devono essere specificamente autorizzate e preparate a utilizzare sistemi con elevati standard di sicurezza e protezione. La ricerca su campioni e su dati genetici viene consentita solamente per scopi di tutela della salute (individuale o collettiva), in presenza di un progetto di ricerca dettagliato, anche sul piano della sicurezza e limitazione dei dati trattati. I casi in cui si può procedere alla

ricerca genetica senza acquisire il consenso sono limitati. In particolare occorre dimostrare di aver compiuto “ogni ragionevole sforzo” per raggiungere i soggetti e che non è possibile condurre la ricerca con altri campioni di soggetti che esprimano il consenso. In tali casi, dopo il parere favorevole del Comitato etico, il progetto di ricerca viene sottoposto anche alla consultazione preventiva del Garante. I dati genetici e i campioni non si possono comunicare ad altri ricercatori, salvo che ci sia un progetto di ricerca congiunto e sempre omettendo i dati identificativi. Chi li riceve deve sottoscrivere di non utilizzarli per altri scopi né trasferirli a terzi<sup>106</sup>.

Infine, nel provvedimento del 5 giugno 2019<sup>107</sup> sono riportate le prescrizioni definitive del Garante per la ricerca genetica<sup>108</sup>.

## CAPITOLO 3

### MODALITÀ DI CONDUZIONE DI UN CLINICAL TRIAL

Gli obiettivi della ricerca clinica sono fundamentalmente applicativi. Trovare un test che consente di diagnosticare una malattia precocemente, cioè in tempo utile per curarla; individuare il farmaco più idoneo a guarirla o quello più efficace a controllarne i sintomi o quello più valido nel prevenirne le complicanze ed escogitare i provvedimenti più utili per migliorare la qualità della vita dei pazienti sono tutti esempi di obiettivi della ricerca clinica. Questo, senza perdere di vista la necessità che qualsiasi tipo di intervento sia anche “sostenibile”, cioè praticabile a livello delle comunità alle quali è destinato, ed accessibile, in termini di costi e di disponibilità, a tutti gli individui che di quelle comunità fanno parte.

Uno studio clinico deve, dunque, essere valido su due fronti. Deve essere **plausibile**, cioè fondato su un’ipotesi ragionevole che valga la pena verificare, ed essere **rilevante**, cioè portare a risultati applicabili nella pratica clinica e vantaggiosi per la salute pubblica. Non sarebbe plausibile, per esempio, uno studio che andasse a valutare gli effetti di un farmaco di cui non si conoscano l’efficacia o la tossicità per presumere che possa essere effettivamente utile nella cura di una certa malattia. E non sarebbe rilevante uno studio che confermi che un nuovo farmaco ha la stessa efficacia e la stessa tollerabilità di uno già in commercio. Plausibilità e rilevanza sono due qualità di natura assoluta, che dipendono dai contenuti di ricerca. Tuttavia, il valore sostanziale di uno studio è sempre relativo all’importanza che riveste nella realtà alla quale si applica, nel senso che deve rispondere alle esigenze prioritarie di quella realtà<sup>11</sup>.

Ciò non è ancora sufficiente. Per quanto fondato su un’ipotesi interessante, ben disegnato e condotto correttamente, uno studio può ancora essere non opportuno se è discutibile sul piano etico. Il valore della conoscenza è commisurato alla probità dei metodi che si utilizzano per ottenerla; ciò significa che un obiettivo scientifico va perseguito solo se è possibile farlo nel totale rispetto de gli individui che in questo progetto vengono coinvolti, nel rispetto della loro integrità fisica e psichica e dei loro valori. Questo è il principio affermato dalle Good Clinical Practice (Norme di buona

pratica clinica), il documento stilato nel 1991 per definire il percorso da seguire per condurre una ricerca clinica e le regole da rispettare in ogni sua fase. La prima di queste regole stabilisce che qualsiasi ricerca clinica sia preceduta dalla formulazione di un dettagliato protocollo di studio e che questo sia sottoposto a un giudizio di opportunità da parte di un Comitato Etico indipendente. Il protocollo deve specificare le premesse teoriche della ricerca e lo scopo che si prefigge e descrivere nei dettagli tutti gli aspetti operativi: la selezione dei pazienti che vi parteciperanno, la scelta degli strumenti diagnostici che saranno utilizzati, le procedure di trattamento che intende instaurare, i benefici che ci si aspetta di osservare, i rischi che si potrebbero correre, i criteri di valutazione dei risultati<sup>11</sup>.

Recentemente, la buona pratica clinica ha dovuto includere tra i suoi doveri morali un'ulteriore forma di tutela, che va ad aggiungersi a quelle nei confronti dell'errore metodologico e dell'inappropriatezza. Ci si riferisce al conflitto di interessi. Tale condizione si genera quando a condurre uno studio sono individui, istituti scientifici o aziende che possono ricevere un vantaggio dal fatto che i risultati vadano in una direzione piuttosto che in un'altra. Il classico esempio è la sperimentazione su un farmaco effettuata o sponsorizzata dall'azienda che lo produce.

Poiché lo studio soddisfi le norme di buona pratica clinica, dalla fase di progettazione a quella di conduzione fino all'analisi e pubblicazione dei dati, sono stati formulati alcuni requisiti minimi che devono essere rispettati a garanzia del buon esito dello studio stesso.

Qui di seguito sono analizzati i principali momenti e gli attori coinvolti nella conduzione di un trial clinico.

### **3.1 IL RUOLO DEGLI ENTI REGOLATORI E DI GARANZIA**

In questa sezione verrà preso in esame il ruolo svolto, nell'ambito delle sperimentazioni cliniche, dall'Agenzia Italiana del Farmaco e dai Comitati Etici.

#### ***3.1.1 Il ruolo dell'AIFA***

L'Agenzia italiana del farmaco (in acronimo AIFA) è l'autorità nazionale competente per l'attività regolatoria dei farmaci in Italia. Tale Agenzia è stata istituita con decreto legge n. 269 del 30 settembre 2003 ed è divenuta operativa nel luglio 2004.

L’Agenzia è un Ente pubblico che opera sotto la direzione e vigilanza del Ministero della Salute, in assoluta autonomia, trasparenza ed economicità e svolge un ruolo centrale in tutte le attività connesse al processo regolatorio riguardante il farmaco. Queste sono comprensive della registrazione ed autorizzazione al commercio, della negoziazione del prezzo e della attribuzione della fascia di rimborsabilità.

Fondamentale è il ruolo, in qualità di Autorità Competente, che svolge nel complesso ed articolato scenario della Sperimentazione Clinica, in collaborazione con le singole Regioni, l’Istituto Superiore di Sanità (ISS), i centri di ricovero e cura a carattere scientifico e le Società Scientifiche, con funzione di raccordo ed indirizzo verso tutti gli aspetti riguardanti i farmaci sperimentali<sup>109</sup>.

Le sue principali attività e competenze sono qui di seguito elencate.

- valutazione e rilascio delle autorizzazioni per tutte le sperimentazioni cliniche dei medicinali dalla Fase I alla IV (attività di farmacovigilanza);
- valutazione dei rapporti di sicurezza periodici sui farmaci sperimentali;
- valutazione delle richieste di accesso a farmaci sperimentali e al fondo AIFA per i farmaci orfani e le malattie rare e relativo monitoraggio clinico;
- redazione di Rapporti Nazionali periodici sulle sperimentazioni cliniche;
- ricognizione e analisi degli studi osservazionali;
- ispezioni ai Centri di Sperimentazione;
- coordinazione e gestione dell’OsSC;
- collaborazione con il network europeo delle Autorità Competenti e partecipazione a gruppi di lavoro nell’ambito delle Commissioni EMA (Agenzia Europea per i Medicinali)<sup>109</sup>.

Nell’ambito della ricerca clinica, inoltre, va riconosciuto ad AIFA il merito di essere stata la prima agenzia dei medicinali in Europa ad inserire fra i suoi obiettivi la promozione della ricerca indipendente sui farmaci, anche in aree di scarso interesse per la ricerca profit. La ricerca indipendente rappresenta, infatti, uno strumento funzionale ad una migliore programmazione, volto ad aumentare l’efficienza del sistema, sia dal punto di vista della pratica clinica, sia delle decisioni regolatorie, grazie alla disponibilità di *outcome* ad impatto positivo sul SSN e sulla salute dei cittadini. L’Agenzia realizza tale intento mediante il finanziamento di studi clinici *no profit*, indirizzati soprattutto al confronto tra medicinali e tesi a dimostrare il valore

terapeutico aggiuntivo di farmaci già in commercio. Essa Si adopera, inoltre, per fornire maggiore valore agli studi sui farmaci orfani e malattie rare, agli studi volti ad ottimizzare strategie terapeutiche e a quelli sul profilo di sicurezza dei farmaci e sull'informazione<sup>109</sup>.

### **3.1.2 Il ruolo dei Comitati Etici**

Un ruolo di fondamentale importanza è quello rivestito dai Comitati Etici (CE). Il Comitato Etico può definirsi un *“organismo indipendente, espressione di una struttura istituzionale sanitaria o di ricerca scientifica costituito da medici e non il cui compito è verificare che vengano salvaguardati la sicurezza, l'integrità ed i diritti della persona e di fornire pareri sugli aspetti etici della prassi e della ricerca nelle scienze biomediche fornendo una pubblica garanzia e rapportandosi per gli aspetti deontologici con i relativi organismi professionali”*<sup>110</sup>.

Il CE è chiamato ad esprimere un parere sul protocollo di sperimentazione, sull'idoneità degli sperimentatori, sull'adeguatezza delle strutture e sui metodi e documenti che verranno impiegati per informare i soggetti e per ottenere il consenso informato.

I CE sorgono, in ambito sanitario, come tentativo di risposta a quella che è stata qualificata come la *“solitudine del medico di fronte alle scelte che presuppongono una esplicita scelta di campo rispetto a posizioni etiche non da tutti condivise”*<sup>111</sup>. Inoltre, la sfera d'azione dei Comitati etici interferisce con i valori della dignità della persona umana e della tutela della salute.

La storia dei CE, da un punto di vista normativo è già stata esposta nel capitolo 2 del presente lavoro. Tuttavia, per indagare circa il ruolo dei Comitati etici in relazione alle sperimentazioni cliniche è utile richiamare il D.Lgs. n. 211 del 24/06/2003<sup>50</sup>. A norma dell'art. 6 comma 1 del d.lgs., *“il comitato etico deve emettere il proprio parere prima dell'inizio di qualsiasi sperimentazione clinica in merito alla quale è stato interpellato”*<sup>50</sup>. Lo stesso articolo statuisce inoltre:

*“2. Il comitato etico formula il parere di cui al comma 1, tenendo in particolare considerazione:*

- a) la pertinenza e la rilevanza della sperimentazione e del disegno dello studio;*
- b) la valutazione dei benefici e dei rischi e se le conclusioni siano giustificate;*

- c) *il protocollo;*
- d) *l'idoneità dello sperimentatore e dei suoi collaboratori;*
- e) *il dossier per lo sperimentatore;*
- f) *l'adeguatezza della struttura sanitaria;*
- g) *l'adeguatezza e la completezza delle informazioni scritte da comunicare al soggetto, la procedura per sottoporre il consenso informato (CI) e la giustificazione per la ricerca su persone che non sono in grado di dare il loro consenso informato;*
- h) *le disposizioni previste in materia di risarcimento in caso di danni o di decesso;*
- i) *le disposizioni in materia di assicurazione relative al risarcimento dei danni;[...]*
- m) *le modalità di arruolamento dei soggetti e le procedure informative per diffondere la conoscenza della sperimentazione nel rispetto di quanto previsto dalle norme di buona pratica clinica e dalle disposizioni normative vigenti.*

*3. Il comitato etico nel caso di sperimentazioni monocentriche, entro sessanta giorni dalla data di ricevimento della domanda presentata dal promotore, comunica al promotore stesso, al Ministero della salute e all'autorità competente, il proprio parere motivato.*

*4. Il comitato etico, durante il periodo di esame della domanda, può una sola volta chiedere di acquisire informazioni integrative a quelle già fornite dal promotore; in questo caso il termine previsto al comma 3 è sospeso fino all'acquisizione delle informazioni di cui sopra.*

*5. Non è ammessa alcuna proroga al termine di cui al comma 3, fatte salve le sperimentazioni che utilizzano prodotti per la terapia genica e la terapia cellulare somatica, nonché tutti i medicinali che contengono organismi geneticamente modificati, per le quali è ammessa una proroga di trenta giorni. Per tali prodotti, il termine è prorogato di altri novanta giorni in attesa dell'autorizzazione rilasciata dal Ministero della salute. Per la terapia cellulare xenogenica non esiste alcun limite di tempo per il periodo di valutazione della domanda”<sup>50</sup>.*

I requisiti etici di uno studio sperimentale riguardano in primis (i) la tutela dei soggetti che ricevono il trattamento sperimentale e della loro qualità di vita globale (mantenimento della funzionalità fisica, del benessere psicologico e delle relazioni sociali) e ii) il valore scientifico dello studio che deve proporre ipotesi

sufficientemente valide ed un disegno appropriato che ne giustifichi lo svolgimento e la probabilità di successo. Tale aspetto si basa sulla presenza di un adeguato razionale scientifico. Una volta verificato che l'ipotesi di partenza sia solida e rigorosa, devono essere garantite la **validità interna** attraverso una corretta randomizzazione e un follow-up confrontabile e la **validità esterna** garantita da criteri di eleggibilità, selezione dei pazienti e formazione dello staff di ricerca<sup>112</sup>.

Per la valutazione dei protocolli di ricerca il CE deve ricevere i seguenti documenti:

- protocollo di studio ed emendamenti;
- modulo di consenso informato scritto e foglio informativo per il paziente;
- dossier dello sperimentatore;
- disposizioni/informazioni disponibili sulla sicurezza;
- disposizioni/informazioni previste in materia di risarcimento o indennizzo in caso di danno o decesso dei pazienti imputabile alla sperimentazione;
- assicurazioni a copertura della responsabilità dello sperimentatore e dello sponsor;
- importi o altre eventuali modalità di retribuzione o risarcimento dei ricercatori e dei soggetti e il contratto tra lo sponsor e il sito di sperimentazione;
- qualsiasi altro documento ciascun CE ritenga necessario per adempiere alle proprie responsabilità<sup>112</sup>.

Particolare attenzione viene data al *consenso informato*. Secondo il Comitato Nazionale di Bioetica, questo deve soddisfare quattro condizioni fondamentali:

1. la qualità dell'informazione;
2. la comprensione dell'informazione;
3. la libertà decisionale del paziente;
4. la capacità decisionale del paziente.

Tra gli altri compiti del Comitato etico figura la valutazione dei rapporti sull'avanzamento della sperimentazione e il monitoraggio degli eventi avversi. Sulla base di eventuali eventi gravi verificatisi in corso di sperimentazione o di un inadeguato avanzamento della sperimentazione stessa, il CE può rivedere il giudizio precedentemente espresso.

Il CE è chiamato altresì a valutare i parametri di efficacia e di sicurezza (, oltre che le procedure per la stesura di rapporti per la registrazione e la segnalazione di eventi avversi e malattie intercorrenti.

Il Comitato etico deve necessariamente dotarsi di un ufficio di segreteria tecnico-scientifica qualificata. Detta segreteria deve essere in possesso delle necessarie infrastrutture per assicurare il collegamento con l'Osservatorio, per inserire all'interno delle banche dati nazionale ed europea i dati richiesti (domanda di autorizzazione dello sponsor; eventuali emendamenti; parere favorevole del CE; dichiarazione di cessazione della sperimentazione; indicazione delle ispezioni effettuate sulla conformità alla buona pratica clinica). L'attività del Comitato deve, inoltre, essere documentata attraverso il verbale delle riunioni. Il CE deve operare secondo procedure operative scritte che devono descrivere la frequenza delle riunioni, la frequenza delle revisioni periodiche, le regole per giudicare eventuali emendamenti dei protocolli, la tipologia, la frequenza e le modalità per le comunicazioni dallo sperimentatore e dallo sponsor, nonché il tipo di documentazione da conservare per il periodo richiesto di tre anni<sup>112</sup>.

Si ricorda, infine, il ruolo fondamentale assunto dai CE per la distinzione tra la sperimentazione profit e non profit<sup>113</sup>, come espresso nel precedente capitolo<sup>113</sup>.

L'ambito di pertinenza dei Comitati Etici, tuttavia, non si esaurisce con le competenze, appena illustrate, nell'ambito delle sperimentazioni cliniche, ma si allarga ad un complesso panorama di questioni a fondo etico che riguardano la vita e la morte, la dignità, la salute, l'inviolabilità e la libertà di ogni individuo. Queste competenze sono più consolidate nei paesi anglosassoni rispetto a quanto avviene nel nostro Paese.

Ad esempio negli Stati Uniti (USA) i CE svolgono assistenza per la soluzione di problemi etici di rara complessità; supportano le decisioni cliniche che riguardano i soggetti cd *vulnerabili*; determinano la finalità di analisi dei dati ("*case analysis*"); implementano le linee guida; promuovono la formazione degli operatori sanitari; svolgono il ruolo di garante dell'adempimento dell'obbligo informativo che precede l'acquisizione del CI; verificano la fondatezza delle prognosi che costituiscono la base di un successivo trattamento; mediano nei rapporti medico-paziente-familiari e risolvono contrasti fra i componenti di un'equipe medica in ordine al trattamento cui sottoporre un paziente, alla prognosi, nonché ai conflitti tra i parenti.

In merito al loro inquadramento, occorre sottolineare che i CE sono "*organi di etica pubblica e non già delle istituzioni di tipo giuridico*"<sup>114</sup> e che "*sia per i risultati del*

loro lavoro, sia per il modo di lavorare i Comitati di bioetica non devono in alcun modo essere contemplati sui modelli dei tribunali”<sup>114</sup>. Per tale motivo ed al fine di garantire la serenità di giudizio, anche in Italia, si propende per una natura meramente consultiva e, conseguentemente, non vincolante, degli atti del Comitato<sup>115,116</sup>.

Pur riconoscendo l’importante ruolo svolto dai CE, la loro istituzione ha generato quesiti e acceso dibattiti. Un primo problema è stato quello relativo all’opportunità o meno di istituzionalizzare tali Comitati, cioè di renderne obbligatoria la costituzione. Si temeva che l’istituzione obbligatoria burocratizzasse problematiche che, per loro natura, avrebbero dovuto dar luogo, invece, ad un dibattito libero e sempre aperto<sup>117</sup>. Tuttavia, il legislatore, già a partire dal D.M. 18 marzo 1998, ha ritenuto opportuno prevedere espressamente la costituzione dei Comitati etici operanti a livello locale, affidando loro la principale, anche se non unica, funzione di “*approvare*” i protocolli di ricerca esprimendo un parere non solo obbligatorio ma anche vincolante.

Tale istituzionalizzazione dei CE ha suscitato numerose perplessità nella letteratura specialistica. Infatti, essa è stata considerata la causa di un’alterazione della loro stessa natura e della loro principale (e non secondaria) funzione di stimolo del dibattito libero e volontario in materia bioetica<sup>112</sup>. Sull’argomento, così si esprime alcuni autori: “*La disciplina dell’attività dei Comitati etici svolta nel quadro della sperimentazione dei farmaci solleva numerose perplessità. In particolare, la normativa nazionale e comunitaria sembra aver alterato la natura dei C.E. e la loro tradizionale funzione di riflessione e dibattito etico, ponendo a carico di tali organismi competenze e responsabilità che rischiano di condizionarne la libertà (e la serenità) dei giudizi espressi e che appaiono suscettibili di ridurre, parallelamente, le responsabilità dello sperimentatore e dei promotori*”<sup>118</sup>.

Un ulteriore aspetto legato ai CE, lasciato irrisolto dal legislatore, è quello inerente la loro composizione. Con riguardo ai CE operanti a livello locale, il legislatore ha, da un lato, previsto le competenze specialistiche richieste ai membri, e, dall’altro, stabilito espressamente che i componenti devono trovarsi in una situazione di indipendenza rispetto sia all’istituzione che si avvale del CE, sia allo sperimentatore, sia all’azienda che produce il farmaco.

Il Comitato Nazionale di Bioetica (C.N.B.) attribuisce particolare rilevanza all'interdisciplinarietà ed all'indipendenza dei Comitati. *“Anche la composizione ... potrebbe essere relativamente flessibile, ma in ogni caso interdisciplinare...il C.N.B. ribadisce la necessità di assicurare comunque la composizione interdisciplinare (medica, giuridica, etico-sociale) di ogni Comitato...; la scelta di persone realmente qualificate e “motivate” sotto il profilo etico”*<sup>119</sup>.

A livello normativo il D.M. 8 febbraio 2013 modifica la composizione del Comitato etico; in particolare dal 30 giugno 2013 sono state aggiunte nuove figure professionali alla composizione prevista dal D.M. 12 maggio 2006: un genetista, un ingegnere clinico, un esperto di dispositivi medici, un esperto di nutrizione, un clinico in più e un esperto in procedure diagnostiche.

Infine, il Regolamento UE n. 536/2014 del 16 aprile 2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano coinvolge i CE nelle procedure di valutazione della domanda di autorizzazione a condurre una sperimentazione clinica. In merito all'organizzazione della partecipazione dei CE, il Regolamento, oltre a prevedere che tali decisioni rientrino nell'organizzazione interna di ciascun Stato membro, prevede che si assicuri la partecipazione di persone non addette ai lavori (*lay person*), in particolare di pazienti o di organizzazioni di pazienti. Essi dovrebbero altresì assicurare la disponibilità delle competenze necessarie. La valutazione dovrebbe essere effettuata congiuntamente da un numero ragionevole di persone collettivamente in possesso delle qualifiche e dell'esperienza necessarie. Le persone incaricate dovrebbero essere indipendenti dal promotore, dal sito di sperimentazione e dagli sperimentatori coinvolti, nonché esenti da qualsiasi indebito condizionamento<sup>112</sup>.

Il CE svolge un ruolo importante anche nel monitoraggio degli studi, sia di quelli promossi da aziende farmaceutiche, sia degli studi no profit<sup>120</sup>. Ha la responsabilità di fissare le procedure di revisione per seguire l'evoluzione di tutti gli studi per i quali è stato formulato un parere favorevole, dal suo inizio fino alla conclusione. Gli intervalli di monitoraggio dipendono dalla natura dello studio, ma almeno una volta l'anno lo sperimentatore dovrà inviare una relazione che consentirà al CE di fare una valutazione sullo stato della sperimentazione (apertura centro, arruolamento dello studio, numerosità dei pazienti arruolati, eventi avversi, chiusure anticipate,

conclusioni dello studio). Il monitoraggio verificare che i diritti dei soggetti siano tutelati; che i dati riguardanti la sperimentazione siano accurati, completi e verificabili e che la conduzione della sperimentazione sia conforme a quanto stabilito dal protocollo approvato, dalle GCP e dalle disposizioni normative applicabili.

È importante che il CE acquisisca il riconoscimento del valore della sua attività di revisione e delle sue decisioni in forza della dimostrazione della sua indipendenza, della sua competenza e del perseguimento del principale e fondamentale obiettivo della tutela della vita e della dignità dei soggetti di sperimentazione, che non deve essere mai disgiunto dal progresso della ricerca clinica stessa<sup>121</sup>.

## **3.2 LE FIGURE PRINCIPALI DI UNA SPERIMENTAZIONE CLINICA**

### **3.2.1 Il promotore, le CROs e i “monitors”**

Come recita il D.Lgs. 211/2003, il **promotore** (o “Sponsor”) è *“una persona, società, istituzione oppure un organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire e/o finanziare una sperimentazione clinica”*<sup>50</sup>. Sulla base della sua natura è possibile effettuare un’importante suddivisione degli studi clinici, classificando le sperimentazioni come “profit” o “non profit”, come già ampiamente discusso nel cap. 2, cui si rimanda.

Al promotore, in genere rappresentato da un’azienda farmaceutica o da un’istituzione scientifica o assistenziale, spettano obblighi e responsabilità specifiche che possono essere in parte demandati. Talvolta, infatti, al fine di garantire che le sperimentazioni vengano condotte ed i dati prodotti e registrati conformemente a quanto stabilito dal protocollo e dalle norme di buona pratica clinica (GCP), il promotore dello studio può delegare alcune delle funzioni lui spettanti ad una Organizzazione di Ricerca a Contratto (**CRO** -Contract Research Organization-), facendosi comunque carico della responsabilità finale riguardo la qualità e integrità dei dati. Una CRO è una compagnia che, per contratto, esegue il lavoro amministrativo su un clinical trial per conto della società promotrice. Secondo il DM del 15/11/2011: una CRO è *“una società, un’istituzione, o un’organizzazione privata con cui il promotore ha stipulato un contratto o altra forma di accordo, per affidare alla stessa una parte o tutte le proprie competenze in tema di sperimentazione clinica (stesura del protocollo, selezione dei centri e degli sperimentatori, selezione e utilizzazione del monitor,*

*elaborazione dei report, analisi statistica, preparazione della documentazione da sottoporre all'autorità regolatoria ecc.), come previsto dalle GCP, ferme restando le responsabilità del promotore*"<sup>122</sup>.

Quindi ad essa può essere affidato il compito di individuare i centri ed i ricercatori partecipanti, d'istruirli e fornire loro supporto, di coordinare la gestione dello studio e la raccolta dati, di organizzare meeting e offrire supporto nelle attività regolatorie. Solitamente, il servizio più frequentemente delegato ad una CRO è rappresentato dal monitoraggio dei centri clinici, necessario per la continua supervisione della qualità della sperimentazione, per la valutazione del suo andamento e per la raccolta dei dati. Tale compito è specificatamente svolto dai "**monitor**", il cui percorso formativo è regolamentato dal DM 15 novembre 2011. *“Il monitor è la persona che valuta l'andamento dello studio presso i centri clinici, per garantire che la ricerca venga effettuata in osservanza del protocollo, delle Procedure Operative Standard (SOP), delle disposizioni normative applicabili, delle GCP ed è responsabile delle attività di monitoraggio come previsto dall'allegato 1 al DM 15 luglio 1997*"<sup>122</sup>.

### **3.2.2 Lo sperimentatore principale**

Il promotore è responsabile della scelta dello **Sperimentatore**. Questo deve possedere le giuste qualifiche ed esperienza, compresi i mezzi necessari per poter condurre in modo adeguato la sperimentazione, su un numero consono di pazienti e secondo le tempistiche stabilite.

Lo sponsor deve fornire al promotore il protocollo e la versione aggiornata del Dossier per lo Sperimentatore (contenente i dati chimico-farmaceutici, tossicologici, farmacocinetici e farmacodinamici del medicinale in sperimentazione, nonché i risultati di eventuali precedenti studi clinici). Egli, infatti, sarà il responsabile di tutte le decisioni di ordine medico e non, e dovrà avere a disposizione un appropriato numero di persone qualificate ed attrezzature idonee per poter condurre lo studio in maniera sicura ed adeguata, conformemente a quanto stabilito dal protocollo e dalle GCP. È responsabilità dello sperimentatore rispettare le procedure in materia di registrazione e trasmissione dei dati, con la compilazione della CRF in modo preciso e completo, in accordo con i documenti originali. Il Case Report Form (CRF) è *“un documento su supporto cartaceo, ottico, oppure elettronico progettato per registrare*

tutte le informazioni richieste dal protocollo che devono essere riferite allo sponsor (promotore) relativamente a ciascun partecipante allo studio”<sup>123</sup>. Tale scheda raccolta dati è organizzata allo stesso modo del protocollo, ed è strutturata per visita. Lo sperimentatore non è autorizzato ad attuare alcuna modifica del protocollo, né deviazioni dallo stesso senza previo accordo con lo sponsor e revisione ed approvazione documentata da parte del Comitato Etico, eccetto quando ciò sia strettamente necessario per eliminare un rischio immediato verso i pazienti. Ha il dovere di riferire immediatamente al CE ed al promotore tutti gli eventi avversi (AE) o reazioni avverse da farmaci (ADR) che siano serie o inattese. In caso di decesso di un soggetto deve darne immediata comunicazione fornendo ogni informazione aggiuntiva richiesta e rapporti dettagliati (ad esempio se vi è il sospetto di correlazione con il farmaco in studio). Si sottolinea che per **Evento Avverso** ci si riferisce a qualsiasi evento clinico dannoso che si manifesta nel soggetto cui è stato somministrato un medicinale, e che non ha necessariamente un rapporto causale con questo trattamento. Per **Reazione Avversa**, invece, si intende qualsiasi reazione dannosa ed indesiderata al farmaco in fase di sperimentazione, a prescindere dalla dose somministrata, ed è fondamentale il nesso di causalità. La struttura deve, inoltre, permettere il monitoraggio e la verifica dei dati da parte dello sponsor (monitor), l'accesso diretto ai documenti essenziali dello studio e l'ispezione da parte delle Autorità Competenti.

### ***3.2.3 I sub-investigatori, gli study coordinators e le altre figure***

Lo Sperimentatore principale o PI (*principal investigator*) è in genere coadiuvato da uno o più co-investigatori (*sub-investigators –SI–*). Un SI è ogni singolo membro del team di ricerca clinica, che viene formato e istruito dal PI ed a cui lo stesso delega l'esecuzione delle attività cliniche previste dal protocollo dello studio, come stabilito nel “*Site Responsibility and Delegation Log*”.

Un'altra figura di fondamentale importanza per la conduzione di uno studio clinico è lo **Study Coordinator** (SC, Coordinatore dello Studio). Un tempo inappropriatamente chiamato “*Data Manager*”, lo SC si occupa solitamente di gestire tutti gli aspetti non prettamente medici dello studio. Per questo motivo non è necessario che lo SC abbia una laurea in medicina. In genere chi svolge questo ruolo

ha una laurea in discipline scientifiche ed ha un contratto di collaborazione con il centro sperimentale.

Per soddisfare ogni aspetto ed adempiere a tutti i compiti, nello staff di ricerca clinica sono coinvolte altre figure di rilevante interesse, in particolare un farmacista, un medico radiologo, un medico nucleare e un tecnico di laboratorio. Di più recente introduzione è la figura dell'**infermiere di ricerca**. Una figura professionale di comprovata esperienza che, dotata di conoscenze e competenze aggiuntive specifiche e meno oberata da alti carichi assistenziali, possa dedicarsi esclusivamente, ai pazienti arruolati nei trial clinici.

### **3.3 GLI OBIETTIVI, IL DISEGNO DELLO STUDIO, IL TRATTAMENTO E LA SELEZIONE DEL CENTRO**

Una ricerca clinica è un esperimento che deve produrre informazioni scientifiche, e deve essere organizzato secondo i criteri del metodo sperimentale e possederne tutti i requisiti. Quattro sono le tappe fondamentali dell'organizzazione di uno studio clinico sperimentale.

1. **Partire da un'ipotesi** (per esempio: il trattamento A è più efficace o meno tossico del trattamento B; il test diagnostico A individua la malattia a uno stadio più precoce del test B).
2. **Individuare la popolazione** alla quale l'ipotesi si applica (i pazienti affetti dalla malattia per la quale sono indicati i trattamenti A e B; i pazienti che potrebbero avere la malattia diagnosticabile con i test A e B).
3. **Selezionare**, dalla popolazione individuata, **un campione rappresentativo** di individui da candidare allo studio e suddividerlo in un gruppo sperimentale (che proverà il trattamento A; che farà il test A) ed un gruppo di controllo (che assumerà il trattamento B; che eseguirà il test B).
4. **Stabilire gli esiti (*end point*) da misurare** (l'attenuazione di uno o più sintomi o la diminuzione della mortalità con i trattamenti A e B; il miglioramento della prognosi diagnosticata con i test A e B) e i metodi per misurarli<sup>11</sup>.

### ***3.3.1 Premessa e razionale***

La sperimentazione clinica dei farmaci è un mezzo necessario per scoprire nuovi e presidi terapeutici, diagnostici e di prevenzione. Se condotta in modo metodologicamente corretto e nelle condizioni moralmente accettabili, non soltanto è lecita, ma costituisce un servizio all'uomo. Pertanto, il primo aspetto che deve essere valutato è il razionale dello studio proposto. Il razionale dovrà contenere le ipotesi da testare, i dati disponibili sul farmaco da studiare (farmacocinetica, farmacodinamica), i dati su efficacia e tollerabilità, la bibliografia idonea a sostenere le ipotesi proposte. Per i "trials" oncologici, a motivo della elevata tossicità dei farmaci, le prime fasi della sperimentazione sull'uomo non possono essere attuate su volontari sani, pertanto i trial vanno a sperimentare nuove molecole direttamente su persone malate, bypassando la fase di sperimentazione sui volontari sani. Ciò comporta la necessità di effettuare una attenta valutazione dei dati preliminari, ottenuti nella fase pre-clinica, in laboratorio e sugli animali<sup>121</sup>.

Infatti, solo dopo un attento studio della tossicità e della sicurezza, il CE potrà valutare se le ipotesi proposte sono scientificamente e clinicamente plausibili e rispettose della dignità della persona malata, e l'obiettivo della sperimentazione potrà essere di beneficio per i pazienti partecipanti (o per altri futuri). Oltre che dal razionale, la validità scientifica della sperimentazione e la credibilità dei dati dipendono dalla progettazione e conduzione dello studio. Pertanto, dopo una attenta analisi delle ipotesi proposte, il CE dovrà verificare che le metodologie scelte siano le più adeguate per il raggiungimento degli obiettivi indicati nel protocollo.

### ***3.3.2 Gli end-point***

Gli studi clinici, che vengono dopo quelli più esplorativi della fase preclinica, hanno il compito di fornire risposte pertinenti a quesiti ben precisi. Non servono a capire semplicemente "che cosa succede" dopo la somministrazione del trattamento, ma a verificare se un obiettivo terapeutico è raggiunto. Il quesito è strettamente legato alle prerogative del trattamento, a quello che da esso ci si può aspettare e a quello che si vuole ottenere.

È molto importante che nel progetto vi sia una netta distinzione tra l'**obiettivo** in generale, (cioè un generico orientamento di una sperimentazione), lo **scopo** specifico

(cioè il quesito preciso al quale lo studio intende rispondere) e l'**endpoint** (cioè una specifica variabile quantitativa di risposta che renda misurabile e oggettiva la risposta ad un quesito specifico).

Una delle operazioni più delicate implicate nella progettazione degli studi clinici è quindi la definizione degli esiti, o end-point, che devono essere misurati per decidere se un trattamento risponde o meno alle aspettative. Il tipo di esito dipende strettamente da quello che si vuole ottenere come risultato finale<sup>11</sup>.

Abitualmente, si definiscono gli *end-point primari* (in genere uno, massimo due) e molteplici *end-point secondari* a cui possono essere affiancati alcuni *end-point intermedi*. In generale, per poter vedere l'influenza di un trattamento sugli end-point primari, sono necessari tempi molto lunghi. Il che, di solito, rappresenta uno svantaggio. Gli studi di lunga durata richiedono, infatti, maggiori investimenti economici e un impegno superiore da parte dei ricercatori, delle strutture sanitarie e dei pazienti, e sono più esposti ad alcuni inconvenienti, primo fra tutti la perdita di una parte dei partecipanti, che non riesce a seguire il programma di cura o non mantiene la stessa assiduità nei controlli fino al termine fissato. È per questo motivo che spesso negli studi clinici vengono fissati obiettivi più "a portata di mano": gli esiti o end-point secondari (detti anche surrogati, perché di fatto "fanno le veci" di quelli primari). Naturalmente sono validi gli end-point secondari quando è lecito aspettarsi che la loro modificazione si rispecchi fedelmente nell'effetto complessivo del trattamento su quelli primari (mortalità, frequenza di eventi gravi, qualità di vita). Si distinguono, infine, gli end point intermedi, che pur non essendo paragonabili a quelli primari, hanno notevole rilevanza sia nella storia naturale di una malattia sia nell'esperienza dei pazienti.

Ogni studio può porsi più di un obiettivo e prevedere la valutazione di esiti diversi. Soddisfatta la necessità di individuare degli esiti clinicamente rilevanti, ponendoli come obiettivi primari, può essere utile rilevare anche alcuni parametri intermedi o secondari. La misurazione di questi ultimi può rappresentare un obiettivo secondario rispetto al quesito specifico che ha ispirato lo studio, ma apporta informazioni aggiuntive che possono essere di supporto alle conclusioni ricavate dall'analisi degli esiti primari o servire a generare nuove ipotesi di ricerca<sup>11</sup>.

Nella sperimentazione oncologica, per migliorare la qualità di vita del soggetto, data la particolare vulnerabilità dei pazienti coinvolti, l'obiettivo dovrà implicare almeno un potenziale beneficio diretto per il soggetto – a partire già dalla fase I – altrimenti lo studio non dovrebbe essere considerato eticamente giustificabile<sup>124</sup>.

In oncologia classici end-point primari e secondari sono rappresentati dalla determinazione dell'efficacia (e sicurezza) di un nuovo farmaco sperimentale. Questa viene espressa principalmente in termini di ORR (Overall Response Rate), di PFS (*Progression Free Survival*) e OS (*Overall Survival*). Ulteriori *end-point* possono essere la DFS (*Disease Free Survival*), la DoR (*Duration of Response*), il TNT (*Time to Next Treatment*), il Tempo per ottenere una risposta (*Time to Response*), il Tempo al fallimento del trattamento in studio (TTF - *Time to treatment failure*), la caratterizzazione della farmacocinetica di un trattamento etc.

I suddetti end-point possono essere considerati primari o secondari in base alle caratteristiche dello studio, alla fase di applicazione (1→4), alla tipologia (prospettico o retrospettivo), al disegno (randomizzato o no, controllato o no, in doppio cieco o no, all'uso di placebo, all'uso di farmaci sperimentali o meno) etc.

### **3.3.3 Il protocollo**

Il progetto e gli obiettivi di uno studio clinico devono essere chiaramente esplicitati in un documento indicato con il termine di *Protocollo* del Trial Clinico. Questo fondamentale documento rappresenta un vero e proprio manuale operativo e deve necessariamente contenere i seguenti dati:

- informazioni di base (titolo, nr. Identificativo, tipo di studio – monocentrico o multicentrico, in aperto o in cieco –, nome e indirizzo dello Sponsor, Sperimentatore principale, Monitor);
- obiettivi e finalità dello Studio (finalità della sperimentazione);
- progettazione dello Studio (primary endpoint, secondary endpoint, study design);
- selezione e ritiro dei soggetti (criteri d'inclusione, criteri d'esclusione, ritiro dei pazienti dallo studio);
- trattamento dei soggetti (dosaggi, posologia, eventuali terapie concomitanti);
- valutazione dell'efficacia;

- valutazione della sicurezza (interazione tra farmaci, registrazione di eventi avversi seri, attesi ed inattesi, riduzione della dose);
- metodi statistici;
- controllo e assicurazione qualità (monitoraggio, auditing);
- aspetti etici (consenso informato, comitati etici, privacy);
- gestione dei dati e conservazione della documentazione;
- accordi finanziari e assicurazioni;
- criteri di pubblicazione.

Il Protocollo sperimentale, contenendo i dettagli sull'organizzazione ed esecuzione dell'intero iter clinico, non solo garantisce sicurezza e salute ai soggetti coinvolti, ma assicura che i ricercatori di diverse località eseguano lo studio nello stesso modo su pazienti con le medesime caratteristiche. Esso fornisce a tutti gli sperimentatori una linea comune su cui lavorare, ad esempio in un trial multicentrico. Ciò conferisce garanzia di uniformità e standardizzazione nella raccolta dei dati.

Il disegno sperimentale deve essere giustificato ed elaborato in relazione all'obiettivo proposto, al razionale e al cosiddetto background, ovvero a tutte le conoscenze ed esperienze medico-scientifiche note e pertinenti l'oggetto dello studio. In questo paragrafo del protocollo si devono descrivere la modalità di conduzione dello studio, le metodologie, gli obiettivi (primari e secondari), la patologia oggetto di studio, i trattamenti di confronto (o il placebo) e il piano di analisi statistica. Il CE dovrà valutare l'adeguatezza di vari aspetti:

- del **disegno**, rispetto alla fase dello studio e all'obiettivo prefissato, soffermandosi sulla giustificazione etico-scientifica del confronto;
- della **randomizzazione**, ovvero l'assegnazione dei soggetti già inclusi ai gruppi di trattamento – sperimentale, placebo o altri – secondo una sequenza casuale (random);
- del **mascheramento** usato per prevenire distorsioni o pregiudizi nella valutazione dei risultati, qualora si conoscesse il tipo di trattamento<sup>121</sup>.

La maggior parte dei trials sono studi “**controllati**”, in cui il gruppo di pazienti che riceve il farmaco sperimentale viene paragonato con un gruppo di confronto che riceve la migliore terapia disponibile sul mercato o un "placebo".

La **Randomizzazione** è la procedura che attribuisce casualmente i soggetti arruolati al gruppo di trattamento o al braccio di controllo, secondo una modalità che assicura a tutti la stessa identica probabilità di essere assegnati ad uno dei due gruppi, in modo tale da ottenere dati utili per poter eseguire confronti statistici corretti. Tale metodologia è spesso necessaria poiché i ricercatori potrebbero essere influenzati e valutare diversamente i dati risultanti da soggetti con trattamento e quelli che assumono un semplice placebo.

In base a tale parametro, lo studio si definisce:

- **singolo cieco o semplice** quando o lo sperimentatore o il soggetto non sono a conoscenza del trattamento assegnato;
- **singolo cieco con doppio osservatore** quando oltre allo sperimentatore responsabile che è a conoscenza del tipo di trattamento assegnato ad ogni soggetto vi è un altro sperimentatore che valuta i risultati dei gruppi di trattamento ma non è a conoscenza del trattamento assegnato (observer blind);
- **doppio cieco** quando né lo sperimentatore né il soggetto sono a conoscenza del farmaco assegnato (e i due trattamenti sono indistinguibili);
- **doppio cieco con doppio mascheramento**, quando i trattamenti da confrontare sono facilmente distinguibili (es. uno è somministrato per via intramuscolo e l'altro per via endovenosa) e per mantenere "la cecità" è necessario somministrare, a tutti i gruppi alternativamente, il placebo di tutti i trattamenti previsti<sup>125</sup>.

Nei trial oncologici, anche nella valutazione del disegno è importante considerare l'eventuale vulnerabilità dei pazienti. Si dovrà, quindi, verificare che il soggetto riceva, a qualunque braccio sperimentale egli venga assegnato, un trattamento adeguato. Solo in tal caso la randomizzazione potrà essere considerata equa, quindi eticamente accettabile (**clinical equipoise**)<sup>121</sup>.

L'impiego di queste metodiche (randomizzazione, doppio cieco) possono creare problemi etici rilevanti. Nel caso di una sperimentazione di un nuovo trattamento, ma con un obiettivo non terapeutico sui pazienti coinvolti e già in trattamento, è eticamente doveroso accertarsi che l'eventuale sospensione della terapia ordinaria non esponga i pazienti a rischi per la salute e la vita. Se la sperimentazione ha una finalità terapeutica si deve comunque avere la certezza, in caso di sospensione delle

cure ordinarie, che i benefici attesi dal nuovo trattamento non siano inferiori a quelli già ottenuti o previsti con il trattamento standard<sup>121</sup>.

Inoltre, il disegno sperimentale del trial clinico può essere:

- **di superiorità**, qualora l'obiettivo primario sia verificare se il trattamento sperimentale fornisce un risultato superiore al trattamento di confronto (standard o placebo);
- **di equivalenza**, per fare verifiche su farmaci per cui si presume una differenza irrilevante o nulla;
- **di non inferiorità**, quando si presume che tra un nuovo trattamento e lo standard terapeutico vi sia una sorta di similarità, entro certi limiti predefiniti. Il limite è rappresentato dal livello di inferiorità considerato tollerabile per il nuovo farmaco rispetto allo standard di riferimento. Questa arbitraria differenza in termini di perdita di efficacia si definisce "*margin* di non-inferiorità" o "*delta*". Vi è un ampio dibattito sulla giustificazione etica degli studi di non inferiorità. Per molti studiosi tale disegno sembra rispondere più che altro ad interessi di marketing e non apporterebbero alcun vantaggio significativo per i pazienti, né alla scienza medica<sup>121</sup>.

Durante il trial clinico il personale medico si occupa di somministrare il trattamento secondo i dosaggi e le tempistiche stabilite dal protocollo, di programmare i dovuti esami e raccogliere informazioni circa lo stato di salute dei singoli pazienti (misurazione dei segni vitali, prelievi ematici, valutazione dello stato psicologico e qualità della vita) ed ogni determinazione deve essere inserita nella cartella clinica del soggetto, insieme ai dati raccolti nella fase di screening.

Qualora si verificano eventi avversi gravi ed il ricercatore medico ritiene che lo studio possa essere di danno al soggetto, la sua partecipazione deve essere immediatamente interrotta, poiché il primo dovere dello sperimentatore è verso i suoi pazienti e non verso la "ricerca", secondo l'antico precetto "*primum non nocere*".

Infine, è necessario che nel protocollo vengano espresse dettagliatamente tutte le procedure con le relative tempistiche. In questa sezione dovrà essere descritto tutto il programma delle rilevazioni clinico-diagnostiche che si intendono eseguire su ogni paziente nel corso dello studio, le visite cliniche, le interviste o la compilazione di questionari, test ematochimici, esami strumentali, ecc. Spesso nel corso di una

sperimentazione vengono richieste visite ed esami supplementari, che non fanno parte della normale prassi clinica e i pazienti devono essere informati di ciò<sup>121</sup>.

#### ***3.3.4 Il trattamento in studio***

Una apposita sezione del protocollo deve essere dedicata alla descrizione del trattamento sperimentale e degli altri trattamenti utilizzati per il confronto, specificandone la pianificazione della somministrazione (ad esempio, se in parallelo o in cross-over cioè incrociando successivamente la somministrazione dei trattamenti), la formulazione, la via di somministrazione, la posologia e la frequenza della somministrazione, la eventuale modificazione dose/frequenza, la durata del trattamento. Inoltre, in questo paragrafo, vanno indicati gli effetti collaterali prevedibili, la compliance, le terapie concomitanti permesse e quelle vietate, l'eventuale wash-out e run-in (cioè la richiesta di interrompere determinati trattamenti, sino ad allora assunti) o le modalità di preparazione del farmaco e dell'eventuale placebo<sup>121</sup>.

Solo una adeguata descrizione di questi parametri consentirà al CE di valutare l'adeguatezza dei trattamenti utilizzati e di formulare un giudizio a garanzia della sicurezza dei soggetti coinvolti nella sperimentazione.

#### ***3.3.5 Visita di pre-studio e scelta del Centro di Sperimentazione***

La visita di pre-studio rappresenta un momento importante nella selezione del centro al fine di valutare se questo soddisfa i criteri minimi ed i requisiti per poter partecipare al "trial" clinico in oggetto. Essa si svolge essenzialmente in tre fasi:

- a. presentazione del protocollo e delle procedure dello studio;
- b. verifica della struttura del centro;
- c. aspetti etico-amministrativi.

Oltre alla scelta e formazione dello Sperimentatore, il promotore ha uguale responsabilità di valutare l'idoneità del centro dove avrà luogo la sperimentazione. Durante l'attività di pre-studio, le strutture vengono visitate al fine di valutare lo spazio disponibile, gli strumenti per i trattamenti d'emergenza e la disponibilità dei dispositivi richiesti per lo studio. Inoltre, si acquisiscono le procedure di manutenzione e le certificazioni di qualità e vengono illustrate le procedure per il

ricevimento, stoccaggio (con particolare riferimento a temperatura e umidità) e distribuzione del farmaco.

Le risultanze della visita sono riportate sul Rapporto di Visita Pre-Studio e, sulla base dei dati ricondotti, il responsabile dello studio decide se approvare o non il centro per la partecipazione alla sperimentazione. In seguito all'ottenimento delle autorizzazioni, il promotore programma la visita di apertura del centro.

Un altro aspetto organizzativo-procedurale che deve essere definito nel protocollo di ogni sperimentazione clinica è quello relativo alla tempistica per l'arruolamento dei pazienti e la durata totale della ricerca. Il centro di ricerca deve avere locali e strutture adeguati a sostenere il carico supplementare della ricerca e garantire procedure con standard di qualità. Lo sperimentatore deve garantire che tutte le attrezzature richieste dallo studio siano perfettamente funzionanti e che siano disponibili per l'ambito sperimentale, oltre che per la normale prassi clinica<sup>121</sup>.

### **3.4 SELEZIONE DEI SOGGETTI E ACQUISIZIONE DEL CONSENSO**

#### **3.4.1 Numerosità campionaria**

Nel protocollo sperimentale deve essere sempre presente un paragrafo che descrive i metodi statistici scelti per valutare i risultati, pianificare il numero dei soggetti da arruolare e, nel caso di sperimentazioni multicentriche, deve specificare anche il numero dei soggetti da includere da parte di ogni centro partecipante<sup>126</sup>.

È noto che la possibilità di individuare una differenza (che potrà riguardare l'efficacia, o la sicurezza, o la qualità di vita, o i costi) fra due o più trattamenti si accresce e diventa più significativa (e verosimile) quanto più aumenta la numerosità dei gruppi di trattamento. Uno studio sottodimensionato espone sempre lo sperimentatore e i pazienti a due rischi, (a) di vedere una differenza (es. un vantaggio di un trattamento) che in realtà non c'è, attribuendo ad esempio al nuovo farmaco un beneficio che invece si verifica solo per caso; oppure, viceversa, (b) di non vedere una differenza che in realtà potrebbe esserci, non riconoscendo, ad esempio, un effetto vantaggioso di un trattamento, se si valutasse un numero più ampio di soggetti. Quanto detto concerne il concetto di *potenza statistica* di una sperimentazione (cioè la capacità di individuare una differenza anche minima tra due o più trattamenti purché statisticamente significativa)<sup>121</sup>.

Quando si elabora un protocollo di ricerca è fondamentale calcolare, in base all'obiettivo e agli endpoint stabiliti, – avvalendosi di appropriati metodi statistico-epidemiologici – un campione numericamente adeguato. Quanto più è bassa la numerosità dei gruppi tanto meno sarà probabile evidenziare, in modo statisticamente significativo, le differenze fra i due trattamenti. Ciò, in ultima analisi, serve ad evitare errori di valutazione o forzature di interpretazione dei risultati e l'immissione in commercio di farmaci di scarso rilievo clinico. L'indagine statistica deve essere già pianificata nel protocollo, con la descrizione dei metodi statistici da impiegare per le valutazioni, prevedendo ad intervalli temporali definiti – laddove opportuno (soprattutto negli studi di lunga durata) – eventuali analisi intermedie. Quando sono coinvolte popolazioni vulnerabili, come appunto nel caso dei pazienti oncologici, nel trial dovrebbero sempre essere previste le *analisi ad interim*. Queste consentono di valutare tempestivamente situazioni di rischio o di svantaggio terapeutico per i pazienti (trattamenti inefficaci o gravati da effetti collaterali rilevanti), o significative differenze tra i due gruppi trattati (i pazienti che ricevono il trattamento meno efficace devono avere la possibilità di essere curati con il miglior trattamento)<sup>121</sup>.

#### **3.4.2 Criteri di inclusione/esclusione**

La ricerca è considerata valida solo se il campione è adeguato sia per numerosità sia per le caratteristiche della popolazione coinvolta nello studio. Pertanto, l'arruolamento, che deve avvenire secondo criteri ben definiti, deve permettere di raggiungere il campione statisticamente richiesto (prevedendo anche gli abbandoni e i casi non completati). Nella preparazione del protocollo e nella previsione dei tempi di arruolamento e di inizio dello studio si dovrà, dunque, cercare di prevedere eventuali difficoltà di arruolamento, tenendo conto di taluni elementi come la frequenza della patologia nella popolazione o la sua gravità<sup>121</sup>.

La composizione e la tipologia dei partecipanti dipendono innanzitutto dall'argomento di indagine e l'obiettivo dello studio. Una volta definito lo scopo dello studio, si stabiliscono i cosiddetti criteri di eleggibilità dei soggetti, vale a dire i requisiti che essi devono soddisfare per essere coinvolti<sup>11</sup>.

I criteri d'inclusione e di esclusione, sono una parte importante di un protocollo di studio. Se definiti in modo appropriato, accrescono le possibilità che una

sperimentazione produca risultati affidabili. Inoltre, tuteleranno i partecipanti da danni e contribuiranno a evitare lo sfruttamento di persone vulnerabili (ad esempio, coloro che non sono in grado di fornire un consenso informato)<sup>127</sup>.

In particolare, i criteri di inclusione servono a descrivere le principali caratteristiche della popolazione “target” (su cui si vogliono trasferire i risultati della ricerca) e del sottogruppo di soggetti effettivamente arruolabile (popolazione sperimentale e accessibile). Nella loro formulazione occorre essere specifici e dettagliati indicando con precisione caratteristiche demografiche (età, sesso, razza, ecc.), cliniche (tipo e stadio di malattia, eventuali particolari caratteristiche biologiche della malattia come mutazioni geniche o markers, comorbidità, ecc.), geografiche (area/e in cui avverrà il reclutamento) e temporali (il periodo di tempo in cui rimarrà attivo l’arruolamento). La funzione principale dei criteri di esclusione è, invece, quella di prevenire l’arruolamento di soggetti che potrebbero disturbare o confondere le qualità dei dati dello studio interferendo con la realizzazione del trattamento, il successo del “follow-up”, la qualità dei dati e/o con la loro interpretazione. È per questo motivo che notoriamente sono esclusi dagli studi clinici alcune categorie di soggetti considerati “ad alto rischio”. Oltre che ad assicurare la corretta delimitazione del campo di indagine e la buona riuscita dello studio, i criteri di inclusione e di esclusione servono, innanzitutto, a tutelare i pazienti. Benché tali criteri siano definiti di volta in volta in base alle necessità dei singoli protocolli, esistono alcuni principi generali riguardanti l’esclusione di soggetti che sarebbero esposti a rischi particolari legati alla sperimentazione stessa: pazienti con precedenti episodi allergici gravi, con pregresse o concomitanti neoplasie, con insufficienza epatica o renale grave, pazienti che assumono altri farmaci a rischio di interazione ecc<sup>11</sup>.

La scelta dei criteri comporta un certo grado di soggettività. Spesso essi rappresentano, pertanto, una mediazione tra la necessità di rappresentatività del campione (e quindi la validità dello studio) e le necessità pratiche e la fattibilità dello studio stesso (in termini di tempo a disposizione, risorse ecc.). Possiamo quindi concludere dicendo che le popolazioni degli studi clinici sono, spesso *tipiche* e *convenienti* per lo studio specifico.

### ***3.4.3 Il Consenso informato***

Nessun paziente può prendere parte alla sperimentazione senza essere stato adeguatamente informato riguardo tutti gli aspetti inerenti lo studio e aver firmato il modulo di Consenso Informato (CI).

Il consenso informato ha come obiettivo principale il rispetto e la promozione dell'autonomia dei soggetti partecipanti e la tutela della loro dignità. Esso, nella sperimentazione, come in ogni altro ambito della medicina, deve essere un atto deliberativo all'interno di una alleanza che dovrebbe essere precedentemente creata tra il medico e il paziente<sup>128</sup>. In campo oncologico, ancora più che in altri ambiti clinici, per la particolare gravità delle patologie, la sovrapposizione tra il ruolo di medico curante e di sperimentatore potrebbe essere motivo, per il paziente, di attenuazione della sua reale libertà di esprimere un pieno consenso<sup>128</sup>. Lo sperimentatore ha non solo il dovere di preparare la scheda informativa per il paziente, ma anche di dedicare tempo sufficiente per spiegare al paziente tutti gli aspetti inerenti lo studio, avendo cura di evitare espressioni o atteggiamenti che potrebbero costituire una indiretta pressione alla partecipazione.

Il linguaggio usato nelle informazioni concernenti lo studio, sia nella scheda che nella esposizione verbale, deve essere il più possibile semplice (sebbene non banale), evitando espressioni tecniche, comprensibile per il soggetto o per il suo rappresentante legale al fine di prendere la decisione di partecipare<sup>129,130</sup>.

Prima dell'apposizione della firma sul modulo di consenso informato, lo sperimentatore dovrà lasciare al paziente il tempo necessario per riflettere per porre domande. È doveroso dare una risposta adeguata a tutte le domande o dubbi dei pazienti. Una volta avuta la certezza che il paziente abbia realmente compreso il contenuto della scheda anche attraverso la spiegazione verbale, il modulo viene datato e firmato dal soggetto (o dal suo rappresentante legale se persona incapace o dal testimone imparziale qualora il soggetto non sappia leggere o scrivere) e dal medico che ha condotto il colloquio<sup>121</sup>.

Il documento, in un linguaggio quanto più pratico e comprensibile per il soggetto, deve fornire al soggetto tutte le informazioni inerenti allo studio e tali da permettere la libera, ma consapevole scelta di aderire o non alla sperimentazione.

Nel consenso informato (CI) deve essere riportato quanto qui di seguito elencato:

- lo scopo e la durata attesa della sperimentazione;
- i trattamenti previsti e la probabilità di un'assegnazione random ad uno di essi;
- gli esami clinici o strumentali da eseguire, comprese tutte le procedure invasive;
- i benefici attesi, nonché i possibili rischi, reazioni avverse od inconvenienti;
- eventuali terapie esistenti in alternativa al farmaco in studio;
- gli studi di follow-up;
- la responsabilità del soggetto stesso;
- l'indennizzo disponibile nell'eventualità di un danno correlato allo studio;
- il Consenso Informato non è un contratto immutabile e la partecipazione del soggetto allo studio è volontaria. Egli può decidere di rifiutarsi di partecipare o ritirarsi in qualsiasi momento, senza alcuna penalità o perdita dei benefici;
- firmando il modulo di CI il soggetto autorizza gli addetti al monitoraggio, il CE e le autorità regolatorie ad avere libero accesso alla documentazione medica originale, al fine di verificare l'andamento dello studio e la correttezza dei dati;
- in caso di pubblicazione dei risultati, l'identità del soggetto rimarrà segreta;
- il soggetto ha il diritto di essere informato qualora sorgano informazioni che possano influenzare la sua volontà di continuare la partecipazione allo studio;
- le circostanze o le ragioni per le quali la partecipazione allo studio potrebbe essere interrotta<sup>123</sup>.

Lo sperimentatore ha la responsabilità di presentare al paziente la versione corretta ed aggiornata del Consenso Informato, approvata dal CE.

Si deve dare sempre al soggetto la garanzia che la documentazione sarà conservata presso il promotore dello studio, anche in caso di trasferimento dei dati all'estero<sup>131</sup>.

In ambito oncologico, così come per ogni altro ambito clinico, solo i pazienti che hanno chiari la natura e lo scopo dell'intervento, delle alternative, dei rischi e dei benefici possono fornire un valido consenso informato. Nella ricerca oncologica, tuttavia, è richiesto anche che vi sia una opportuna consapevolezza della natura e della prognosi della malattia. L'informativa, infatti, non può prescindere dal grado di conoscenza sulla malattia di cui già dispone il soggetto. È opportuno evitare che l'informazione sulla sperimentazione costituisca la prima occasione per conoscere la

sua situazione clinica<sup>121</sup>.

Una criticità che i CE incontrano nella valutazione di una sperimentazione oncologica è quella relativa al linguaggio che viene utilizzato nei confronti di questi soggetti che, come si è detto, sono particolarmente vulnerabili. Si tratta del concetto che in termini di leggibilità delle schede informative viene definito *misleading*, cioè un uso improprio di termini. Ad esempio, nel caso di un trattamento in fase sperimentale iniziale, parlare solo di *trattamento* senza specificare che si tratta di *trattamento sperimentale* potrebbe far intendere che la sperimentazione abbia anche un obiettivo legato all'efficacia, mentre in questa fase l'obiettivo è prevalentemente quello di testare la tossicità oppure di definire meglio il dosaggio. Dunque il paziente potrebbe avere difficoltà a comprendere che tale obiettivo in ogni caso non influirà sulla sua situazione clinica. Quindi, affinché la scelta sia libera e consapevole, è fondamentale che il paziente distingua il significato della sua partecipazione alla ricerca. È diverso partecipare allo studio con la consapevolezza di poter usufruire di un potenziale beneficio clinico, rispetto a partecipare comprendendo di non poter avere tale possibilità, ma nell'ottica di un contributo al progresso della scienza medica. Allo stesso modo, bisognerebbe porre l'attenzione su espressioni che potrebbero provocare un impatto negativo<sup>121</sup>.

Esempi di questo sono riportati nella Tabella 3.1.

Linguaggio solitamente usato	Linguaggio che sarebbe auspicabile adottare	Commento
"Lei ha avuto una progressione..."	"La malattia ha avuto una progressione..."	Le persone non sono tumori
"Lei ha fallito la chemioterapia ..."	"La chemioterapia non è più di aiuto nella sua malattia..."	
"Sei stato invitato..."	"Questo trial potrebbe essere adatto a lei..."	Non usare un linguaggio eccessivamente persuasivo soprattutto con soggetti vulnerabili
"Se sei eleggibile ..."	"Il trial potrebbe essere adatto alle sue condizioni ..."	
"Poiché non ci sono altre opzioni terapeutiche..."	"Se decide di non partecipare allo studio lei potrebbe..."	
"I partecipanti allo studio saranno..." "Ricevere il farmaco in studio per via intravenosa e fare dei prelievi di sangue potrebbe causare un disagio temporaneo"	"Se lei sceglie di partecipare sarà..." "Se decide di partecipare allo studio riceverà il farmaco per via intravenosa. Il medico dovrà anche farle dei prelievi. Potrebbe sentire un lieve dolore provocato dall'ago"	Rivolgiti al soggetto in modo diretto e considera la sua prospettiva

**Tabella 3.1. Esempi di espressioni migliorabili**

Modificata da Jefford M., Moore R., *Lancet Oncol* 2008;9(5):485-93<sup>128</sup>

In conclusione, ogni soggetto deve ottenere informazioni sufficienti, in termini adeguati, circa la natura e lo scopo dello studio, i farmaci o le procedure terapeutiche utilizzate, gli esami clinici e strumentali, i rischi ad esso correlati, il disagio che ne può derivare e soprattutto le possibili alternative in modo tale che il soggetto sia messo nella condizione di esprimere un giudizio autonomo circa la propria partecipazione, anche in presenza di benefici personali limitati come, per esempio, una limitata probabilità di risposta<sup>112</sup>.

#### ***3.4.4 Il foglio informativo per il paziente***

Il processo del consenso informato serve a dare informazioni sufficienti alle persone per permettere loro di scegliere in modo informato e consapevole se partecipare ad un trial clinico. Il processo richiede uno scambio dinamico e continuo di informazioni tra l'equipe di ricerca e il partecipante<sup>132</sup>.

Firmando il consenso informato il paziente esprime il proprio accordo a partecipare al trial e conferma di aver compreso gli obiettivi e i rischi della partecipazione. Tuttavia, la comprensione potrebbe essere fittizia: non sempre firmare un consenso informato equivale ad aver compreso le informazioni ricevute. I pazienti possono avere una comprensione incompleta o inesatta di argomenti rilevanti per la loro decisione. Le ricerche empiriche mostrano che la comprensione dei partecipanti è spesso associata con il livello di istruzione, la presenza di un infermiere durante il colloquio, la lettura accurata del foglio informativo e il tempo avuto a disposizione per decidere se partecipare o meno<sup>133</sup>.

Il foglio informativo (FI) dunque è un elemento fondamentale della procedura.

Nella fase iniziale del consenso il foglio informativo serve a riassumere gli elementi fondamentali dello studio e i diritti dei pazienti-partecipanti. Il documento è un riferimento essenziale per lo scambio di informazioni tra partecipante e ricercatore e può essere usato come fonte di informazioni anche durante la partecipazione allo studio. In ogni caso, indipendentemente dalla qualità e comprensibilità del foglio informativo, la comunicazione diretta tra medico sperimentatore e paziente partecipante resta un momento di scambio insostituibile<sup>132</sup>.

Nei "trials" clinici, la semplificazione e la chiarezza del foglio informativo sono associati ad una riduzione dell'ansia dei partecipanti per il consenso informato e con

una maggior soddisfazione per le informazioni ricevute<sup>134</sup>. Per questi motivi le istituzioni sanitarie e le organizzazioni professionali raccomandano di redigere questi documenti in modo chiaro e sintetico<sup>135,136</sup>. Nella redazione dei fogli informativi si può fare riferimento ad alcune regole semplici ed efficaci ispirate al cosiddetto *plainlanguage*<sup>128</sup>. Il *plainlanguage* è un linguaggio diretto e facile da comprendere, moderno, vicino all'uso, lontano da espressioni tecniche o specialistiche. Scrivere in *plainlanguage* significa individuare le informazioni di cui ha bisogno il lettore, per poi organizzarle ed esporle in modo che abbia buone probabilità di comprenderle.

Spesso gli sponsor dei trial e i ricercatori tendono a usare un linguaggio tecnico, che può risultare poco comprensibile per i partecipanti. Alcuni termini collegati alla ricerca come “*protocollo*”, “*open-label*”, e altri potrebbero essere capiti con difficoltà. Di seguito sono riportati alcuni suggerimenti per la stesura di un FI chiaro.

1. Nel foglio informativo, se possibile, si dovrebbero usare parole familiari anche alle persone che non possiedono conoscenze specializzate in campo medico.
2. Oltre ad essere familiari, le parole usate dovrebbero essere brevi. Per migliorare la leggibilità si possono usare parole brevi ma ugualmente accettabili e spezzare le frasi lunghe che contengono più idee in frasi brevi che ne contengono una sola<sup>133</sup>.
3. La chiarezza del testo può essere migliorata usando elenchi puntati.
4. Per aumentare la comprensibilità del FI il testo deve essere organizzato in paragrafi che devono seguire una sequenza logica chiara.

Nella figura 3.1 sono riportati i principi di una comunicazione chiara dei messaggi del testo, ripresa dai modelli per il consenso informato del *National Cancer Institute* americano<sup>137</sup>.

Nel foglio informativo è, inoltre, fondamentale evitare le descrizioni fuorvianti.

Un'attenzione particolare deve essere riservata allo stile comunicativo del documento, che deve essere formulato in modo da rispettare la sensibilità della persona.

**Parole e frasi:**

- Usa parole familiari per il lettore. Chiarisci i termini scientifici, medici, o legali
- Usa le parole in modo coerente nel documento
- Prediligi le frasi brevi, semplici e dirette
- Spezza le frasi più lunghe con elenchi puntati
- Limita la lunghezza della riga a 30-50 caratteri, spazi inclusi
- I paragrafi devono essere brevi e avere un titolo
- Usa i verbi in forma attiva (descrivere il partecipante come colui che agisce)
- Usa pronomi personali per aumentare l'identificazione personale
- Presenta idee chiare e in sequenza logica
- Evidenzia i punti più importanti
- Presenta gli obiettivi dello studio all'inizio del testo
- Inserisci titoli e sottotitoli che aiutano nella lettura del testo
- Enfattizza le frasi importanti usando il grassetto o il sottolineato (non il corsivo)
- Giustifica i margini a sinistra, non i margini a destra
- Usa maiuscole e minuscole, dove appropriato
- Usa caratteri facilmente leggibili
- Il formato carattere deve essere di almeno 12 punti
- Fai al testo una analisi della leggibilità

**Evita:**

- Abbreviazioni e acronimi
- Parti di testo eccessivamente lunghe
- Parole che contengono più di tre sillabe, se possibile

**I grafici devono essere:**

- Utili nella spiegazione del testo
- Facili da capire
- Interessanti per i lettori
- Messi nel posto giusto: testo e grafici devono andare insieme
- Semplici
- Le immagini devono riflettere il contesto culturale del paziente
- Ogni grafico deve essere direttamente collegato ad un messaggio
- Forme come cerchi o frecce sottolineano le informazioni chiave
- I colori, se usati, rendono la lettura più gradevole
- Evita i grafici difficili da riprodurre

*Figura 3.1 Raccomandazioni per la redazione del modulo di consenso informato*  
Applebaum PS et al., *IRB* 2004;26(2):1-8<sup>33</sup>

### **3.4.5 Colloquio medico-paziente**

Il colloquio tra medico e paziente rappresenta il momento di scambio più importante nel processo di acquisizione del consenso informato.

In questa fase è importante che medico e paziente prendano una decisione condivisa<sup>138</sup>. La condivisione serve a promuovere l'autonomia del paziente e permette di ottenere risultati psicologici positivi anche dopo la sua decisione<sup>139</sup>.

Nel proporre al paziente una scelta condivisa è fondamentale l'uso del linguaggio, sia nei moduli scritti che nel discorso parlato. Il medico deve formulare le frasi in modo da descrivere il paziente come un soggetto attivo e incoraggiare il suo senso di autonomia. Il paziente "attivo" è una persona che sceglie, agisce. Il paziente "passivo" invece appare come una persona "agita" dall'esterno, trattata, istruita e organizzata dagli altri<sup>132</sup>.

Per incoraggiare la partecipazione del paziente alla decisione possono essere usate alcune strategie: introdurre la possibilità di condividere le decisioni; usare un linguaggio che riflette l'autonomia del paziente; cercare di conoscere lo stile decisionale preferito del paziente; incoraggiare il paziente a fare domande ed esprimere le proprie idee e commenti; controllare che il paziente abbia compreso le informazioni ricevute; offrire la possibilità di scegliere un trattamento; riconoscere l'incertezza dei benefici del trattamento; dichiarare le proprie raccomandazioni professionali; dare tempo al paziente per discutere le sue preoccupazioni e per prendere una decisione; dimostrarsi disponibili a rispondere a domande future<sup>132</sup>.

Secondo Robert Brown e colleghi, l'invito del paziente a partecipare ad una sperimentazione dovrebbe seguire una sequenza ideale di fasi e di argomenti<sup>140</sup>:

- verificare le conoscenze del paziente sulla propria malattia;
- illustrare al paziente i trattamenti standard disponibili;
- verificare le reazioni del paziente (es. l'accettabilità della chemioterapia);
- fare le proprie raccomandazioni al paziente (es. raccomandare la chemioterapia);
- chiedere al paziente di esprimere le proprie preferenze;
- fare una presentazione dei trial clinici in generale;
- valutare la comprensione del paziente sui trial clinici e le sue preferenze;
- presentare il trial clinico specifico e fare le proprie raccomandazioni;
- lasciare al paziente la possibilità di scegliere tra trattamento standard e sperimentale.

Nel processo di acquisizione del consenso informato la completezza e chiarezza delle informazioni sono fondamentali. Esistono diverse strategie utili per garantire la chiarezza. Queste includono evitare il gergo medico, usare un linguaggio semplice, usare analogie, ripetere e riassumere i concetti, creare categorie di informazioni e

fare attenzione all'ordine di presentazione delle informazioni. In alcuni casi potrebbe essere utile sviluppare una formula standard per spiegare concetti difficili<sup>132</sup>.

Un altro aspetto cui prestare attenzione è quello di non comunicare in modo sottilmente coercitivo. Un esempio di coercizione si verifica quando il medico raccomanda un trattamento in modo da "obbligare" il paziente ad accettarlo, scoraggiando la sua autonomia<sup>140</sup>.

Le preferenze potrebbero essere velatamente suggerite in molti modi, ad esempio spendendo più tempo a parlare del trial piuttosto che dei trattamenti standard, o usando termini diversi che rendano il paziente diversamente "protagonista" del trattamento (attivo in un trattamento e passivo in un altro), o vicino all'equipe di ricerca (il paziente farà parte del gruppo solo se partecipa al trial) o presentando scenari diversi (presentando per un trattamento le possibilità di sopravvivenza e per un altro i tassi di mortalità). Un altro sottile esempio di coercizione si verifica quando le probabilità sono presentate come statistiche di gruppo in un trattamento e come informazioni personalizzate in un altro. Per esempio, i medici normalmente usano espressioni come *"Lei è eleggibile per questo trial"*. Questa frase però rende implicito che il paziente è "fortunato" per essere stato scelto. Sarebbe più giusto usare la frase *"Il trial potrebbe essere adatto a lei"*. Questa è una differenza sottile, ma importante poiché in questo caso è il trial l'oggetto, e non è il paziente a dover aspirare a rispondere a una serie di criteri<sup>132</sup>.

Una motivazione comune dei pazienti per partecipare ad un trial può essere, inoltre, il desiderio di contribuire a generare conoscenze che saranno utili ad altri pazienti, quindi una motivazione altruistica. Anche in questo caso bisogna trovare il giusto equilibrio tra la valorizzazione dell'altruismo del paziente e l'imposizione della scelta dall'esterno. Ancora una volta le parole fanno la differenza. Dire *"Lei potrà aiutare le generazioni future"*, è più coercitivo di dire: *"Questo ci aiuterà a trovare risposte a questa domanda"*<sup>132</sup>.

Il medico sperimentatore dovrebbe incoraggiare il potenziale partecipante a leggere e rileggere il foglio informativo anche se ciò può richiedere un intervallo temporale anche prolungato tra la descrizione dello studio e la firma del consenso informato. È importante, a questo scopo, anche che il paziente coinvolga altre persone (un amico o un familiare) nella valutazione delle informazioni ricevute<sup>132</sup>.

## 3.5 IL MONITORAGGIO PERIODICO E TERMINE DELLO STUDIO

### 3.5.1 Attività di monitoraggio

Dopo l'avvio dello studio, nelle fasi stabilite nel protocollo, il promotore programma delle visite al centro di sperimentazione durante le quali si registrano i dati e si esegue una vera e propria attività di "monitoraggio" sulla progressione dello studio in esame.

L'attività di Monitoraggio è definita come *“supervisione dell'andamento di uno studio clinico per garantire che questo venga effettuato, registrato e relazionato in osservanza del protocollo, delle Procedure Operative Standard (Standard operative procedure - SOP), delle GCP e delle disposizioni Normative applicabili”*<sup>123</sup>.

Solitamente l'attività di monitoraggio viene eseguita, per conto dello Sponsor, da personale adeguatamente formato facente parte di specifiche CRO scelte dal promotore. I **"Monitor"** devono disporre di procedure operative scritte con la specifica funzione di supervisionare l'andamento della sperimentazione e di gestire la verifica dei dati.

Le SOP (Procedure Operative Standard) relative al singolo studio sono scritte e stabilite dal promotore dello studio (in molti casi è la stessa CRO che, quale soggetto promotore dello studio, prima redige delle specifiche SOP e, poi, invia uno o più professionisti per lo svolgimento dell'attività di monitoraggio). Il monitor è chiamato a seguirle, insieme alle procedure che il promotore indica specificamente per il monitoraggio in una data sperimentazione. La conoscenza delle SOP e del protocollo dello studio consente di redigere il **Manuale di Monitoraggio**, che indica: (i) il piano e le procedure di monitoraggio, che consentono al monitor di pianificare l'attività di controllo durante lo svolgimento della Sperimentazione; (ii) il modello che verrà utilizzato per la stesura del report, ovvero della relazione che dà conto e riassume le attività di controllo svolte dal monitor, insieme alle sue osservazioni sui provvedimenti intrapresi o da intraprendere; (iii) altri vari allegati<sup>141</sup>.

L'attività di monitoraggio può essere intesa come una funzione flessibile che viene definita contestualmente al protocollo, in base e in funzione agli specifici obiettivi dello studio e alla sua complessità.

Gli obiettivi della visita di monitoraggio sono riassumibili in tre punti.

1) **Source Data Verification**. Consiste nell'accurata comparazione dei dati inseriti nella CRF con i dati riportati nelle cartelle cliniche dei pazienti o in qualunque altro documento clinico relativo ad essi (corrispondenza con i Source Documents - documenti originali). Lo scopo è quello di garantire che i dati inseriti nella CRF possano essere utilizzati per l'analisi statistica. Per essere definite di qualità le caratteristiche della cartella clinica e dei dati devono rispettare i requisiti ALCOA (Attribuibile, Leggibile, Contemporaneo, Originale ed Accurato). Il dato deve essere inequivocabile e tracciabile (informazione siglata e datata dall'autore), chiaro e facilmente leggibile, registrato nel momento dell'osservazione, autentico e veritiero.

2) **Gestione del farmaco**. Documenta il processo di gestione del farmaco da parte del centro di sperimentazione, dall'arrivo in farmacia fino alla distruzione. Tutti i movimenti del farmaco devono essere adeguatamente documentati (ricezione, somministrazione ai pazienti, smaltimento), si devono compilare dei forms "ongoing" per ogni lotto e le etichette vanno mantenute per consentire il controllo contabilità da parte del monitor. I farmaci vanno conservati alla temperatura corretta stabilita dal protocollo e la temperatura del frigo va monitorata e documentata.

3) **Gestione Documentazione** (Investigator's Folder). Verifica la gestione, la completezza e l'aggiornamento dell'archivio di documentazione presso il centro.

Al termine, il monitor è tenuto alla stesura del "Report di Monitoraggio", una relazione che contiene un riassunto di ciò che il monitor ha visionato, le sue osservazioni, omissioni od errori riscontrati.

È possibile distinguere differenti tipologie di attività:

- le **visite pre-studio**, svolte prima dell'inizio della sperimentazione per verificare che la struttura sia idonea e il personale qualificato;
- la **visita di inizio studio** per formare lo staff clinico partecipante;
- la **visita "vera e propria"** svolta più volte, nel corso della sperimentazione;
- la **visita di chiusura** che ha lo scopo di risolvere le questioni irrisolte presso il Centro sperimentale al termine dello studio.

L'attività di monitoraggio si declina anche in base alla tipologia di studi clinici in cui si inserisce ed è stata più volte disciplinata sia a livello nazionale (DM 15 novembre 2011<sup>122</sup>) sia a livello europeo: lo *European Clinical Research Infrastructures*

*Network* (ECRIN) ha recentemente fornito una checklist in base alla quale è possibile stabilire un piano di monitoraggio adeguato per ciascuno studio clinico (che viene classificato, a seconda dei casi, come a basso, medio o alto rischio), tenendo conto della dimensione campionaria dello studio, della solidità metodologica, della revisione dello studio da parte di una commissione indipendente, della sua eventuale rilevanza ai fini dell'impatto sulla salute pubblica e della probabilità che l'evento accada in un intervallo di tempo prefissato<sup>141</sup>. La strategia di monitoraggio è decisa di conseguenza e adeguata in base a tali parametri<sup>142</sup>.

### **3.5.2 La visita di fine studio**

Al termine della sperimentazione, il promotore programma la visita di chiusura, normalmente eseguita dopo che tutti i pazienti hanno completato lo studio e tutti i dati sono già stati raccolti (chiusura del Database).

Lo scopo è quello di controllare la completezza degli elementi raccolti nelle pagine CRF di tutti i pazienti, rivedere la documentazione relativa allo studio visionando accuratamente ogni sezione dell'*Investigator's Folder*, verificare la contabilità del farmaco controllando che tutto il materiale non utilizzato sia stato distrutto o restituito e finalizzare eventuali aspetti amministrativi con il centro. Al termine viene redatto il "*Monitoring Visit Report*", per documentare che tutte le attività richieste per la chiusura dello studio sono state completate e che i documenti essenziali sono conservati negli archivi appropriati.

È responsabilità dello sperimentatore informare il comitato Etico, tramite comunicazione scritta, del completamento dello studio, fornendo un riassunto dell'esito dello stesso presso il centro, e conservare tutta la documentazione per il tempo minimo richiesto dalle Autorità Regolatorie.

È riportato nelle GCP al punto 4.9.5: "*I documenti essenziali devono essere conservati per almeno 2 anni dopo l'ultima approvazione di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) e fino a quando non vi siano domande di AIC in corso o previste o fino a quando siano trascorsi almeno 2 anni dalla interruzione formale dello sviluppo clinico del prodotto*"<sup>123</sup>.

Secondo il D.Lgs 200/2007 Art.18<sup>51</sup>, fatto salvo quanto previsto per i titolari di AIC il promotore e lo sperimentatore devono conservare i documenti essenziali per almeno sette anni dal completamento della sperimentazione.

Talvolta, per il verificarsi di determinati presupposti, può essere necessario avviare la chiusura anticipata dello studio. Questa evenienza è d'obbligo se vi è una rilevante incidenza di eventi avversi o problemi di sicurezza, se vi è una specifica richiesta da parte del Comitato Etico o Autorità Regolatorie o se si riscontra una mancata compliance del centro al protocollo. In questi casi, anche qualora si raggiungano risultati positivi e benefici evidenti prima della fine della durata del trattamento, è necessario interrompere la sperimentazione, poiché è dovere dello sperimentatore proteggere la salute del paziente e non risulta etico trattare i soggetti del gruppo di controllo con placebo se è già stato dimostrato attivo il farmaco in studio.

### **3.6 CRITERI DI PUBBLICAZIONE, ACCORDI FINANZIARI E COMPENSI**

Nel protocollo (o nel contratto, nel caso di sperimentazioni con promotore commerciale) deve chiaramente essere esplicitata la proprietà dei dati dello studio.

Il ricercatore, anche nel caso di studi con sponsor, dovrebbe conservare sempre la libertà di pubblicare i dati, rispettando i tempi e le modalità descritte nel contratto. La pubblicazione dei risultati, sia positivi sia negativi, è un aspetto importante della ricerca affinché i ricercatori non ripetano studi già fatti (con dispendio inutile di risorse e rischi per i pazienti), ma soprattutto possano condividere velocemente conoscenze ed errori, e cercare soluzioni innovative e di valore scientifico. Il CE dovrà verificare, pertanto, che sussista sempre l'impegno dello sperimentatore alla pubblicazione dei dati. Una modalità che può garantire ciò, è la registrazione di ogni trial clinico in registri e database nazionali (l'Osservatorio nazionale dell'AIFA) e internazionali (es. [www.clinicaltrial.gov](http://www.clinicaltrial.gov)) disponibili facilmente in internet non solo a ricercatori e promotori, ma anche a pazienti e cittadini<sup>121</sup>.

Inoltre, il ricercatore, responsabile della sperimentazione clinica, deve gestire con la massima trasparenza tutti gli aspetti economici dello studio, sia nel caso di studi con sponsor commerciali sia nel caso dei cosiddetti studi no profit. In un'apposita dichiarazione da presentare al CE e all'amministrazione del centro sperimentale devono perciò essere descritti eventuali supporti finanziari per la conduzione,

eventuali altri tipi di compensi, la fornitura gratuita di farmaci o strumenti medicali o informatici. Le coperture economiche dovranno essere proporzionate ai costi previsti per la conduzione del trial. D'altra parte, da un punto di vista etico, essendo la sperimentazione clinica uno strumento fondamentale per il progresso della scienza e per il miglioramento delle cure dei pazienti, l'aspetto economico-finanziario deve essere attentamente valutato ma sempre in relazione al valore scientifico ed etico dell'obiettivo della sperimentazione, per cui non può essere considerato né l'unico, né il principale motore di una ricerca<sup>121</sup>.

Il DM 211/03<sup>50</sup> vieta in modo esplicito di offrire, elargire o richiedere incentivi o benefici finanziari per la partecipazione dei soggetti alla sperimentazione clinica. Per questo motivo i pazienti non percepiscono alcun compenso, così che la loro scelta non sia deviata da considerazioni finanziarie, ma vengono offerti loro solo modesti rimborsi per le spese correlate allo studio e per il tempo dedicato a fornire informazioni per il follow-up, al termine della terapia.

Ogni forma di rimborso per eventuali spese (ad esempio per il viaggio) deve essere dettagliata prima della sottomissione dello studio al CE, che dovrà valutarne la congruità. Ciò per garantire che l'adesione del soggetto al trial sia il frutto di una decisione realmente libera e volontaria, senza vizi di consenso dovuti a possibili incentivi come quelli economici<sup>121</sup>.

### **3.7 L'USO DEL PLACEBO NELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE**

Un altro aspetto di particolare rilevanza è il confronto del trattamento sperimentale con il placebo (cioè una sostanza apparentemente sovrapponibile a ciò che si vuole confrontare ma che è in realtà farmacologicamente inerte). Tale tipologia di confronto è richiesta, innanzitutto, per esigenze regolatorie nei "trials" clinici controllati e randomizzati, affinché si abbiano dati sulla superiorità del nuovo farmaco rispetto al placebo (onde evitare, come in passato, l'immissione in commercio di farmaci rivelatisi così scarsamente efficaci da essere considerati come dei placebo). Il placebo può costituire un valido strumento metodologico quando, nella verifica dei risultati del trattamento sperimentale, si vuole eliminare ogni possibile interferenza soggettiva nella valutazione degli effetti realmente attribuibili al nuovo farmaco. Il confronto con placebo può essere scelto anche per motivazioni

strategiche commerciali (realizzare più facilmente e velocemente la significatività statistica dell'obiettivo diminuendo la numerosità del campione, quindi anche i tempi di arruolamento e conduzione dello studio, e i relativi costi). Perciò il CE ha una particolare responsabilità nella valutazione della giustificazione scientifica, clinica ed etica del confronto versus placebo<sup>143</sup>.

In linea di principio, l'utilizzo del placebo può essere considerato accettabile – anche in studi che coinvolgono soggetti vulnerabili – a condizione che sia adeguatamente giustificato nel protocollo e non comporti rischi aggiuntivi per i soggetti stessi. Pertanto, il CE dovrà fare di volta in volta una valutazione di questa metodologia in relazione alla rilevanza della patologia oggetto della ricerca, allo stadio della malattia e alla disponibilità di eventuali altri trattamenti validati<sup>121</sup>.

Ad esempio, il confronto con placebo si potrebbe considerare accettabile nel caso di una patologia in remissione dopo trattamento, qualora si volesse valutare l'efficacia di un nuovo farmaco per prevenire le recidive (qualora l'assenza di recidive sia parte della storia naturale della malattia). Oppure, il controllo con placebo può essere giustificato per valutare l'efficacia di un nuovo trattamento per patologie che presentano o un decorso e una severità alternante, con spontanee fasi di remissione o un decorso incerto e imprevedibile. Infine, il placebo costituisce un controllo accettabile (a volte anzi auspicabile) quando l'efficacia delle terapie disponibili ha scarso valore clinico o è dubbia, o è gravata da effetti avversi seri o non è disponibile alcuna terapia efficace<sup>143</sup>.

Al contrario, non si potrà assolutamente accettare l'uso del placebo ogni volta che tale utilizzo comporti la privazione, per i soggetti in studio, di altri trattamenti efficaci disponibili, perché questo significherebbe una violazione del principio di difesa della vita fisica (del diritto, per il paziente, di ricevere la migliore terapia disponibile e del dovere, da parte del curante, di fornirla), e pertanto sarebbe eticamente inaccettabile<sup>121</sup>.

Le linee-guida etiche sull'uso del placebo nella ricerca clinica non forniscono indicazioni chiare e univoche. Nella quarta revisione della dichiarazione di Helsinki si aggiunse la frase: “... *non esclude l'uso di placebo inerti in studi ove non esista alcun provato metodo diagnostico o terapeutico*”<sup>17</sup>. Nella quinta revisione art. 29 si afferma che l'uso del placebo (o l'assenza del trattamento) è lecito ove non esista un

provato intervento profilattico, diagnostico o terapeutico. Infatti negli studi clinici il comparatore dovrebbe essere il miglior trattamento disponibile. Nel 2002 e nel 2004, furono inserite alcune note di chiarificazione agli articoli 29 e 30. Vennero quindi indicate, in aggiunta, le circostanze in cui un placebo poteva essere considerato “eticamente accettabile”<sup>17</sup>, vale a dire: “per imprescindibili... motivi di ordine metodologico” o “per condizioni minori”<sup>17</sup> ove “il rischio di danni seri o irreversibili”<sup>17</sup> è considerato basso. Nell’ultima revisione della Dichiarazione, a Seoul nel 2008, (*Principi aggiuntivi per la ricerca medica associata alle cure mediche 31-32*) si ribadisce che i benefici, i rischi, i disagi e l’efficacia di un nuovo trattamento devono essere testati in confronto con quelli del trattamento migliore in uso, ma viene ribadito che l’uso del placebo è accettabile non solo quando non esistono trattamenti comprovati, ma anche per valide ragioni metodologiche-scientifiche, oppure quando l’uso del placebo è necessario per determinare l’efficacia o la sicurezza e i soggetti coinvolti non avranno rischi di danni seri e irreversibili<sup>17</sup>.

La posizione circa il confronto del placebo delle linee guida CIOMS<sup>144</sup> del 2002 è pressoché sovrapponibile a quello delle ultime versioni della Dichiarazione<sup>17</sup>. Si afferma, infatti, che i nuovi trattamenti andrebbero confrontati con trattamenti efficaci e confermati, anche se in alcune circostanze è ammissibile l’uso di un braccio con placebo come confronto: quando non esiste un intervento di comprovata efficacia, o quando vi sono rischi minimi.

Più restrittiva è, invece, la posizione della normativa italiana: in particolare, nel Decreto Ministeriale 12 maggio 2006<sup>59</sup> si afferma che i pazienti assegnati al gruppo del controllo con placebo non possono essere trattati con placebo, se sono disponibili trattamenti efficaci noti, oppure se l’uso del placebo comporta sofferenza, prolungamento di malattia o rischio. L’acquisizione del consenso non è una garanzia sufficiente né di scientificità, né di eticità del protocollo di studio e pertanto non esime il Comitato Etico dalla necessità di una valutazione globale del rapporto rischio/beneficio del trattamento sperimentale.

Pertanto, a prescindere dalle diverse posizioni assunte dai documenti internazionali, la normativa italiana impone al CE di verificare in ogni caso il rapporto rischio-beneficio per il paziente e di valutare attentamente l’informativa che ad esso viene fornita. Rimane, infatti, l’obbligo di fornire al paziente una informazione esauriente e

comprensibile, circa: il significato di placebo, l'esigenza scientifica (e non clinica) di eseguire tale confronto e di non esserne a conoscenza, le probabilità di essere assegnato casualmente (e non per decisione del medico curante) al gruppo che lo riceverà, i rischi nel braccio di trattamento e in quello del placebo circa mortalità, morbilità, disabilità, legate alla patologia<sup>121</sup>.

È importante, infine, sottolineare, dal punto di vista etico-deontologico e giuridico, due criticità: 1) l'ottenimento di un valido consenso informato alla sperimentazione controllata con placebo non esime, comunque, il medico dal dovere di somministrare al paziente il miglior trattamento disponibile; 2) se il paziente non riceve una informazione completa e chiara, il consenso informato ottenuto potrebbe essere considerato non valido e si potrebbe configurare un vero e proprio inganno ai danni del paziente<sup>121</sup>.

## CAPITOLO 4

### DAGLI STUDI PRECLINICI ALLA RICERCA CLINICA

Una nuova ricerca è motivata dall'assenza o scarsità di informazioni su un dato fenomeno, per esempio l'evoluzione di una malattia nel tempo, la sua distribuzione nella popolazione, la precisione di un certo strumento diagnostico nell'identificarla, l'efficacia di uno o di più trattamenti nel curarla. Come si può vedere dagli esempi appena citati, gli obiettivi di conoscenza che la ricerca si può porre sono di due ordini: teorico e pratico. In entrambi i casi la priorità è, rispettivamente, una migliore conoscenza di una determinata condizione patologica e la soluzione ai disagi che essa crea ai singoli individui oppure alla comunità<sup>11</sup>.

Il più delle volte il raggiungimento del primo obiettivo rappresenta la via per realizzare successivamente il secondo. Quando l'oggetto di studio è una malattia, è ovvio che si vada alla ricerca di nozioni teoriche con il fine di utilizzarle per fini clinici. Distinguere i due diversi obiettivi di conoscenza ha tuttavia un senso dal punto di vista metodologico, perché a seconda del tipo di informazioni che si desidera ottenere si effettuano tipi di indagine diversi. A grandi linee, gli obiettivi teorici si prestano di più a una ricerca di tipo osservazionale, gli obiettivi applicativi di più a una ricerca di tipo sperimentale.

La differenza fondamentale tra studi osservazionali e studi sperimentali consiste nel fatto che nei primi il ricercatore lascia la realtà che è oggetto del suo studio intatta, mentre nei secondi vi effettua un intervento programmato allo scopo di rilevarne le conseguenze. Ciò significa che osservando si registrano, descrivono e misurano gli elementi fenomenologici (le cosiddette variabili) così come sono nella realtà; sperimentando, invece, si corregge la realtà per rispondere ai propri quesiti di ricerca, e lo si fa escludendo o modificando alcune variabili e introducendone altre, per poi registrare, descrivere e misurare gli effetti del cambiamento attuato<sup>11</sup>.

Il **metodo osservazionale** è utilizzato dalla ricerca epidemiologica, che ha la funzione di descrivere la distribuzione delle singole malattie nelle diverse popolazioni e di individuare i fattori che spiegano tale distribuzione. Gli studi epidemiologici hanno il compito di scoprire quante persone sono affette da una data

patologia in una certa popolazione in un preciso momento (prevalenza), quante la sviluppano ex novo nel tempo (incidenza), quali categorie di individui ne sono maggiormente colpite, quali sono le cause o i fattori di rischio che influenzano la sua insorgenza.

Il **metodo sperimentale** è quello più usato nella ricerca clinica, che ha fondamentalmente lo scopo di verificare la validità di qualsiasi intervento di carattere sanitario (trattamenti sia farmacologici sia chirurgici, vaccinazioni, misure igieniche, restrizioni dietetiche, indagini diagnostiche, provvedimenti ambientali, programmi educativi) che si ipotizza possa servire a prevenire e curare una malattia o a migliorarne la prognosi.

## **4.1 GLI STUDI OSSERVAZIONALI**

### ***4.1.1 La ricerca epidemiologica: descrivere o analizzare***

La ricerca osservazionale si suddivide ulteriormente in descrittiva ed analitica. Si definisce *descrittiva* quando si limita a prendere visione di una realtà semplice ed a descriverla in dettaglio, ed *analitica* quando si prefigge di capire se esiste una qualche relazione tra diversi fenomeni osservati e di stabilire la natura della relazione stessa<sup>11</sup>.

Gli **studi descrittivi** sono quelli in cui si descrive quello che si vede: i sintomi di una certa patologia, le alterazioni cellulari di un tipo di tumore, la frequenza con cui compare un particolare disturbo, il numero di decessi in seguito a un incidente ecc. Le osservazioni di tipo descrittivo sorgono da ipotesi da verificare e si focalizzano su elementi particolari della realtà che si vuole studiare, oppure servono a generare ipotesi. Nonostante la funzione prettamente esplorativa degli studi descrittivi, circoscrivere il campo di osservazione a un'area di interesse è indispensabile se si vuole produrre un corpo ordinato di informazioni pregnanti e non un'accozzaglia casuale di dati incoerenti tra loro<sup>11</sup>.

Esistono due particolari tipi di studio descrittivo, detti *resoconto di un caso* (o *case report*) e *serie di casi*, che si distinguono dagli altri perché consistono nel registrare solo i casi in cui si verificano i fenomeni di interesse. Spesso i casi sono il risultato di osservazioni non programmate e non vengono studiati in relazione a quanto accade nel resto della popolazione, come invece avviene con gli altri metodi della ricerca

osservazionale. Il resoconto di un caso non è altro che la descrizione di un caso clinico che si ritiene possa dare informazioni utili alla comprensione di una data realtà, per esempio una malattia. La serie di casi è praticamente un resoconto di più casi osservati in successione, accomunati da qualche elemento originale, che si considera di alto valore conoscitivo. Serie di casi che hanno grande rilevanza ai fini della ricerca sui farmaci sono, ad esempio, le registrazioni di effetti collaterali non previsti in fase sperimentale, che emergono dopo la commercializzazione dei prodotti, con le stesse caratteristiche in un certo numero di<sup>11</sup>.

Gli **studi analitici** hanno alla base il quesito sul tipo di relazione esistente tra due o più fenomeni, e verificano come tali fenomeni mutano l'uno in rapporto all'altro. Questo tipo di indagine confronta l'andamento delle variabili da studiare in gruppi diversi di persone oppure in momenti diversi. La funzione più tipica degli studi analitici è quella di andare alla ricerca di associazioni tra diversi fenomeni, di indagarne le eventuali relazioni causali e di documentarle con dati quantitativi. In medicina, lo scopo di questo tipo di indagini è quello di scoprire le cause o i fattori di rischio delle malattie. Dati gli obiettivi abbastanza specifici che si prefigge, l'osservazione di tipo analitico ha come presupposto un'ipotesi plausibile in merito alle relazioni tra gli eventi che vuole esplorare. In altre parole, nello sforzo di individuare la causa di un fenomeno, non si sceglie a caso tra le variabili in gioco, ma ci si concentra su quelle che, in base a conoscenze già acquisite o a criteri di verosimiglianza scientifica, hanno una qualche probabilità di influenzare il fenomeno stesso. L'ipotesi di partenza è importante – ed è importante soprattutto che essa sia ragionevole e chiara – perché determina il modo di procedere nell'osservazione<sup>11</sup>.

#### ***4.1.2 I metodi per osservare: i disegni di studio***

In termini operativi, sia l'osservazione descrittiva sia quella analitica possono essere effettuate secondo diversi disegni di studio. La scelta del disegno dipende soprattutto dai fenomeni da osservare. Gli eventi possono essere registrati nel presente, facendone una sorta di fotografia, oppure possono essere esaminati in un periodo di tempo più o meno lungo. Nel primo caso si ricorre a un disegno trasversale e nel secondo a un disegno longitudinale.

Il **disegno trasversale** consiste nella descrizione di alcune caratteristiche osservate in un dato momento in un gruppo di persone. Si può trattare di un gruppo di pazienti affetti da una certa malattia, oppure si può trattare di una grande popolazione, nella quale si vuole determinare la prevalenza di una certa condizione patologica o di un certo fattore di rischio. Negli studi di tipo analitico, in cui si vuole indagare il rapporto causa-effetto tra due variabili (una malattia e la sua presunta causa), si parte da una popolazione prescelta di soggetti e all'interno di essa si verifica se alcune caratteristiche si presentano tra loro associate. Il principale difetto di questo tipo di studio è che non sempre consente di dire quale delle due variabili influenzi l'altra. In alcuni casi la direzione della relazione causa-effetto è assolutamente inequivocabile; in altre circostanze, meno. Può essere semplicemente che in un gruppo di persone due fenomeni sono compresenti. Può essere che uno dei due sia la causa dell'altro, ma può anche essere che entrambi siano provocati da un terzo elemento ancora sconosciuto. Il problema dell'origine dei fatti può essere affrontato con gli studi che coprono un intervallo temporale più ampio. Questo intervallo temporale può svolgersi sia nel futuro, per vedere che cosa succede da un certo momento in poi, sia nel passato, per vedere che cosa è successo prima. Nel primo caso il punto di vista dello studio è **prospettico**, nel secondo è **retrospettivo**<sup>11</sup>.

La migliore opportunità per studiare i fenomeni nel tempo è offerta dal **disegno longitudinale**, che consiste nell'osservare la popolazione designata per il periodo di tempo necessario per rilevare le informazioni desiderate. Gli studi longitudinali sono gli unici che permettono di rappresentare processi evolutivi: per esempio, di misurare l'incidenza di una malattia, di conoscerne la prognosi o le complicanze a lungo termine, di valutare gli esiti a distanza di un intervento chirurgico, eccetera.

La modalità con cui si svolgono più comunemente gli studi longitudinali è quella *prospettica*, che implica l'osservazione della popolazione oggetto di studio (chiamata in questo caso coorte) per un periodo di alcuni giorni o mesi o anni, a seconda del tempo necessario alla condizione di cui si valuta la causa o il fattore di rischio per manifestarsi. Generalmente, all'interno della popolazione prescelta si confrontano due gruppi, che si costituiscono in base alla presenza o assenza della causa o del fattore di rischio sospettati; poi, nel corso del successivo periodo di osservazione (follow up), si va a controllare in quale dei due gruppi il sintomo o la malattia in

questione insorgono con maggiore frequenza. Anche se sono i più complessi e impegnativi da realizzare, gli studi longitudinali sono il modo più appropriato per indagare le relazioni causali che richiedono un po' di tempo per esplicitarsi<sup>11</sup>.

Un metodo spesso usato in alternativa a quello longitudinale per studiare i rapporti causa-effetto è il **disegno caso-controllo**, in genere applicato in un'ottica retrospettiva. Si definisce caso-controllo in quanto consiste nella selezione preliminare di due gruppi che si distinguono per la presenza nell'uno (gruppo dei casi) e l'assenza nell'altro (gruppo dei controlli) di un fenomeno (per esempio una malattia) di cui si vuole conoscere la causa. Nel passato di ciascun gruppo è ricercata la presenza o l'assenza della variabile ipotizzata come determinante nel provocarlo. Questa soluzione è molto utile quando si vuole risalire a cause o a fattori di rischio che non sortiscono i loro effetti in tempi rapidi ma impiegano molti anni se non decenni per tradursi in malattia. Questo evento è rappresentato, ad esempio, dall'esposizione ad agenti cancerogeni e l'insorgenza dei tumori. Tuttavia, tale metodo, soffre di alcuni limiti che possono rendere difficile l'interpretazione dei risultati<sup>11</sup>.

Gli **studio di coorte**, invece, sono un gruppo particolare di studi osservazionali che prevedono l'osservazione di un gruppo di soggetti per un periodo di tempo stabilito al fine di indagare il rapporto causa-effetto tra un fattore ed una patologia. Una coorte è un gruppo di persone che presentano una o più caratteristiche comuni (es. presenza di un fattore di rischio). All'interno della coorte si distinguono i soggetti in "esposti" e "non esposti" al determinato fattore di rischio che si sta indagando. Entrambi i due gruppi vengono seguiti nel tempo per valutare l'incidenza della malattia la cui causa si ritiene possa essere il fattore di rischio in oggetto. Prerogativa di questo tipo di studio è la necessità di creare due gruppi (esposti e non esposti) il più possibile simili tra loro. Solo così, una volta appurato che l'incidenza della malattia è maggiore nel gruppo degli "esposti", si potrà avanzare l'ipotesi che sia proprio il fattore di rischio in esame a causare la patologia. In generale questi studi richiedono tempi molto lunghi, sono molto costosi, non sono applicabili alle malattie rare. Inoltre sono gravati da un alto tasso di "perdite al follow-up" e nel corso del tempo possono essere cambiati il periodo e i modi di esposizione al fattore di rischio, nonché i criteri e i metodi diagnostici della malattia. Se ben condotti, rappresentano,

però, una misura diretta dell'incidenza e offrono la possibilità di valutare esiti multipli e fattori di rischio rari.

#### ***4.1.3 Evitare o gestire le “distorsioni”***

La distorsione, chiamata comunemente con il termine anglosassone *bias*, è un errore sistematico presente in uno studio. Esso si ripercuote negli esiti poiché determina uno scarto tra risultati conseguiti e quelli reali. In conclusione, è un fattore di disturbo che fa emergere risultati errati.

Esistono diverse possibilità di bias. Le tre principali consistono sono qui di seguito riportate.

- *Bias di selezione*, che si verifica se il campione di individui da indagare è stato scelto e assemblato in modo errato.
- *Bias di misurazione*, che si verifica se i metodi di misurazione non sono validi oppure se si sono usati metodi diversi in pazienti diversi.
- *Bias da effetti estranei*, che si verifica quando è presente qualche elemento non previsto che è in qualche modo associato alle variabili studiate<sup>11</sup>.

La forma di bias più frequente è data dalla presenza di eventuali variabili che si aggiungono a quelle che si vuole studiare e che hanno anch'esse a che fare con il fenomeno in esame. Per l'effetto che producono, le variabili non previste sono chiamate fattori di confondimento o confondenti.

La presenza di fattori interferenti può distorcere l'interpretazione dell'associazione tra due eventi al punto da far sfuggire la relazione che li lega.

Analogamente, quando si indaga l'effetto di un certo fattore di rischio sull'insorgenza di una malattia si corre il pericolo di attribuire ad esso una responsabilità che non ha, o che ha solo in parte, se nella storia degli individui studiati esistono altri fattori in grado di favorire la stessa malattia.

Nelle ricerche osservative, che hanno un margine di controllo molto basso sulla realtà che esaminano, ci si trova spesso alle prese con fattori di confondimento, e se non è possibile eliminare le variabili aggiuntive in anticipo, quando si seleziona il campione, bisogna farci i conti dopo, quando è il momento di interpretare i dati. E' anche vero, tuttavia, che spesso nel determinare un fenomeno concorrono più fattori causali (detti in questo caso concause). In questi casi la compresenza di diverse

variabili connesse al fenomeno oggetto di studio (per esempio diversi fattori di rischio per una stessa malattia) è utile e non va eliminata, perché offre l'opportunità di conoscere quanto pesa ciascuno dei fattori coinvolti e quanto conti la loro combinazione nel determinarlo. L'importante, qualunque tipo di studio si decida di condurre, è cercare di identificare tutte le possibili fonti di distorsione, o per poterle eliminare in anticipo o per non farsi trarre in inganno da esse<sup>11</sup>.

Quando non è possibile prevenire i bias nella fase di programmazione dello studio – per esempio facendo molta attenzione a selezionare un campione che sia sicuramente rappresentativo oppure selezionando individui che non portino con sé troppe variabili aggiuntive – vengono in aiuto alcuni metodi di analisi statistica (come la **regressione lineare** o l'**analisi multivariata**). Essi agiscono sui dati raccolti nello studio “ripulendoli” dagli effetti delle distorsioni. Tale operazione “depurativa” si definisce *aggiustamento* e serve, per esempio, per tenere in considerazione la differente distribuzione per categorie (età, sesso) dei campioni studiati oppure per eliminare le reciproche interferenze tra più variabili associate e misurare il contributo di ciascuna all'effetto osservato<sup>11</sup>.

#### ***4.1.4 La scelta del campione***

La ricerca ideale sarebbe quella che coinvolge tutti gli individui nel cui interesse viene condotta (che nell'insieme formano la cosiddetta *popolazione bersaglio* o *target*), in modo tale da essere sicuri di avere osservato la realtà oggetto di studio in tutta la sua possibile variabilità. Com'è facile immaginare, tale condizione ottimale non è praticabile. Si ricorre pertanto a una soluzione di ripiego, che consiste nel limitare le osservazioni a una sola parte della popolazione bersaglio, definita campione. Questa deve possedere due requisiti ben precisi, consistenti nella sufficiente numerosità e rappresentatività della totalità alla quale appartiene<sup>11</sup>.

L'ampiezza adeguata del campione permette di evitare che alcuni fenomeni presenti nella popolazione di origine non vengano rilevati solo perché si è osservato un gruppo troppo ristretto di persone, mentre la sua rappresentatività garantisce che tutta la diversità presente nella popolazione di origine sia presente anche nel gruppo studiato<sup>11</sup>.

Le diverse modalità per ottenere un campione a partire da una data popolazione, cioè per selezionare gli individui appropriati che andranno a formarlo, sono indicate con il termine di **tecniche di campionamento**. Si può comporre semplicemente il campione con i soggetti che è più facile arruolare, per esempio con i malati più disponibili a partecipare. Dato che in questo caso il criterio di selezione è la comodità si parla di *campionamento di comodo*. Altrimenti, si può optare per il *campionamento sistematico*, basandosi su principi più oggettivi e riproducibili, come per esempio coinvolgere tra i pazienti di un servizio sanitario solo quelli il cui cognome inizia con la B oppure solo quelli che sono stati visitati nelle mattinate di martedì di dieci settimane consecutive. Con entrambe queste tecniche si corre, però, il rischio di introdurre elementi di distorsione (bias) che possono screditare i risultati dello studio. I campioni di questi casi non saranno pertanto rappresentativi. L'unica tecnica che consente di evitare questo tipo di bias è il *campionamento casuale*, che consiste nell'estrarre a sorte dalla popolazione di origine le persone da includere nel campione. Quando nella popolazione esistono diverse categorie di individui (bambini e adulti, maschi e femmine, poveri e ricchi, bianchi e neri, eccetera) e questo è un fatto che può influenzare i risultati (per esempio nel caso di una malattia che colpisce più gli uomini che le donne oppure si distribuisce diversamente nelle diverse etnie), si ricorre a una tecnica che consente di mantenere nel campione la variabilità della popolazione di origine e quindi di avere rappresentate nella stessa proporzione tutte le categorie. Tale tecnica, definita *campionamento casuale stratificato*, consiste nel suddividere la popolazione in sottogruppi (gli strati) costituiti dalle varie categorie e poi estrarre a sorte lo stesso numero di individui da ogni strato<sup>11</sup>.

## **4.2 GLI STUDI SPERIMENTALI**

### ***4.2.1 Il metodo sperimentale: lo studio clinico controllato e randomizzato***

Come si è già accennato, gli obiettivi della ricerca clinica sono fondamentalmente applicativi. Trovare un test che consenta di diagnosticare una malattia in tempo utile per curarla, individuare il farmaco più idoneo a guarirla o quello più efficace nel controllarne i sintomi o quello più valido nel prevenirne le complicanze, escogitare i provvedimenti più utili per migliorare la qualità della vita dei pazienti che ne sono affetti, e così via.

Uno studio clinico deve, dunque, essere valido su due fronti: essere plausibile, cioè fondato su un'ipotesi ragionevole che valga la pena verificare, ed essere rilevante, cioè portare a risultati applicabili nella pratica clinica e vantaggiosi per la salute pubblica. Plausibilità e rilevanza sono due qualità di natura assoluta, che dipendono dai contenuti di ricerca in sé. In conclusione, però, il valore sostanziale di uno studio è sempre relativo all'importanza che riveste nella realtà alla quale si applica, nel senso che deve rispondere a esigenze che in quella realtà sono prioritarie. Ma anche questo non è sufficiente. Per quanto possa essere fondato su un'ipotesi interessante, ben disegnato, condotto correttamente e far prevedere ripercussioni utili nella pratica clinica, uno studio può ancora essere non opportuno se è discutibile sul piano etico. Il valore della conoscenza è commisurato alla sostenibilità etica dei metodi che si utilizzano per ottenerla; ciò significa che un obiettivo scientifico va perseguito solo se è possibile farlo nel totale rispetto di tutti gli individui che in questo progetto vengono coinvolti, nel rispetto della loro integrità fisica e psichica e dei loro valori<sup>11</sup>. Le norme di buona pratica clinica (GCP), come più volte sottolineato, definiscono il percorso che ogni ricercatore deve seguire per condurre una ricerca clinica e le regole che deve rispettare in ogni fase di essa.

La prima di queste regole stabilisce che qualsiasi ricerca clinica sia preceduta dalla formulazione di un dettagliato *protocollo di studio* e che questo sia sottoposto a un giudizio di opportunità da parte di un Comitato etico (CE) indipendente. Una ricerca clinica è un esperimento che deve produrre informazioni scientifiche, e come tale deve essere organizzato secondo i criteri del metodo sperimentale e possederne tutti i requisiti.

Le tappe fondamentali dell'organizzazione di uno studio clinico sperimentale consistono:

1. nel partire da un'ipotesi (per esempio: il trattamento A è più efficace o meno tossico del trattamento B; il test diagnostico A individua la malattia a uno stadio più precoce del test B);
2. nell'individuare la popolazione alla quale l'ipotesi si applica (i pazienti affetti dalla malattia per la quale sono indicati i trattamenti A e B; i pazienti che potrebbero avere la malattia diagnosticabile con i test A e B);

3. nel selezionare, dalla popolazione individuata, un campione rappresentativo di individui da candidare allo studio e suddividerlo in un gruppo sperimentale (i pazienti che proveranno il trattamento A o che faranno il test A) e un gruppo di controllo (i pazienti che assumeranno il trattamento B o che faranno il test B);
4. nello stabilire gli esiti (end point) da misurare (l'attenuazione di uno o più sintomi o la diminuzione della mortalità con i trattamenti A e B; il miglioramento della prognosi della malattia diagnosticata con i test A e B) e i metodi per misurarli<sup>11</sup>.

Soddisfatto lo step iniziale, lo studio clinico può iniziare con la somministrazione degli interventi da confrontare. In questa fase è essenziale che gli individui di entrambi i gruppi siano trattati esattamente secondo gli stessi criteri, con l'unica variante del tipo di intervento assegnato. Questo è inteso ad evitare che eventuali differenze negli effetti osservati nei due gruppi siano determinati non dalla diversa efficacia degli interventi confrontati, ma da variazioni nella loro effettuazione. Un miglioramento dei sintomi relativamente maggiore nel gruppo sperimentale può essere fallace se, per esempio, il trattamento A è stato somministrato in dosi proporzionalmente superiori o per più tempo rispetto al trattamento B. Risultati diagnostici diversi per il test A e per il test B possono dipendere non dalla maggiore precisione dell'uno in confronto all'altro, ma dalle procedure di esecuzione se queste non sono state equivalenti. Analogamente, gli esiti misurati, nonché i metodi e la prassi per misurarli, devono essere rigorosamente gli stessi nei due gruppi<sup>11</sup>.

L'unica tipologia di studio che rappresenta il vero e proprio collaudo di ogni nuova terapia – l'unico che può dire l'ultima parola sull'opportunità di renderla disponibile sul mercato o di includerla tra gli interventi erogati dai servizi sanitari – è lo **studio clinico controllato e randomizzato** (spesso indicato con la sigla RCT, dall'inglese *randomised controlled trial*).

L'RCT mette a confronto due o più interventi per determinare se uno di questi sia equivalente o superiore agli altri. Ad esempio un RCT potrebbe dimostrare che le persone che ricevono un determinato regime di chemioterapia vivono più a lungo di quelle che ne ricevono un altro. Alcuni elementi distintivi servono ad assicurare il rigore scientifico degli RCT:

1. **Randomizzazione**: i partecipanti non scelgono il trattamento, ma sono assegnati (o "randomizzati") da un sistema di scelta casuale a ricevere il trattamento

“sperimentale” o di “controllo” per mantenere i due gruppi di trattamento simili nei loro aspetti meno controllabili.

2. **Controllo:** il gruppo di controllo riceve un trattamento standard o un placebo per il problema in studio.

3. **Mascheramento:** per ridurre potenziali errori, spesso gli RCT sono “mascherati” o “in cieco”. Lo studio è in “*singolo cieco*” quando solo il partecipante non conosce il trattamento, ed è in “*doppio cieco*” quando anche l’*équipe* di ricerca non conosce il trattamento.

4. **Evidenza statistica:** per concludere che un trattamento sperimentale sia migliore o uguale al trattamento di controllo ci si deve basare su algoritmi statistici predefiniti i quali mostrano qual è la probabilità che i risultati ottenuti siano dovuti al caso. Il livello comunemente accettato di significatività statistica in un trial è:  $p=0,05$ . Questo significa che la probabilità che la relazione tra variabili sia dovuta al caso è inferiore o uguale al 5%<sup>132</sup>.

Tuttavia, l’RCT è soltanto il punto di arrivo di un percorso molto più lungo e complesso che è il processo della sperimentazione.

#### ***4.2.2 Le fasi della ricerca: gli studi pre-clinici e clinici***

Lo sviluppo e lo studio di nuovi farmaci è un processo lungo e costoso, che richiede in media da 6 a 12 anni perché si completi. Di migliaia di nuovi composti in studio, soltanto pochi raggiungono il trial clinico di fase 3, e, di questi, solo 1 su 5 viene approvato. A causa di questo elevato ritmo di insuccesso, il costo per lo sviluppo di un nuovo farmaco è molto elevato e può arrivare a superare gli 800 milioni di \$.

Per ciascun farmaco di nuova produzione, si conoscono, per definizione, solo le caratteristiche chimiche, la sua somministrazione ai pazienti, sia pure quelli che si prestano a partecipare a un trial, è sempre preceduta da una serie di indagini che consentono una determinazione preliminare delle sue proprietà terapeutiche e della sua innocuità. Il suo percorso dal laboratorio chimico alla farmacia prevede una serie di tappe che servono ad accumulare informazioni diverse<sup>11</sup>.

L’idea di suddividere la sperimentazione dei nuovi farmaci in fasi successive è stata introdotta per la prima volta nel 1962, dall’emendamento Harris-Kefauver al Food, Drug and Cosmetic Act statunitense<sup>145</sup>. Nel corso del tempo, le procedure sono state

ridefinite e ottimizzate allo scopo di tutelare meglio i destinatari finali dei farmaci stessi, cioè i pazienti-consumatori, e di preservare i ricercatori coinvolti dalle possibili contestazioni sui metodi utilizzati.

Attualmente, l'iter per la "registrazione" di un prodotto farmaceutico ai fini commerciali è standardizzato e suddiviso in test pre-clinici e test clinici.

I **test pre-clinici** comprendono lo studio delle caratteristiche biochimiche della nuova molecola e una prima valutazione della sua efficacia e della sua eventuale tossicità in laboratorio. Le prove sperimentali precliniche studiano principalmente gli aspetti *farmacodinamici*, le *proprietà farmacocinetiche* e i limiti di *tossicità* del farmaco con segnalazione degli eventuali effetti dannosi o indesiderabili alle condizioni di impiego previste nell'uomo<sup>146</sup>. Essi richiedono un tempo variabile, da 1 a 5 anni e costituiscono circa il 30% dell'investimento economico totale.

Per studiare il potenziale mutageno del farmaco si utilizza il test di Ames, una tecnica in vitro che consiste nel somministrare il farmaco a un ceppo di batteri (Salmonelle) la cui crescita dipende dalla presenza di uno specifico nutriente, l'istidina, presente nel terreno. La perdita di tale dipendenza dopo l'esposizione al farmaco è indice della presenza di mutazioni che rendono il batterio in grado di biosintetizzare l'istidina. Sono invece necessari studi in vivo per determinare, fra gli altri, la tossicità acuta, subacuta e cronica, il potenziale teratogeno e quello cancerogeno del futuro farmaco 1,4. Particolarmente importanti sono gli studi tossicologici che devono consentire di definire la dose tossica, la sua relazione con quella terapeutica e l'individuazione del bersaglio (cellula, organo, sistema) degli effetti tossici; di questi ultimi è fondamentale stabilire se siano reversibili o non<sup>147</sup>.

Tradizionalmente, per queste valutazioni sono sempre state utilizzate popolazioni di alcune specie animali allevate allo scopo (topi, ratti, cavie, conigli, gatti, cani, scimmie), ma più di recente si sono sviluppati anche alcuni validi metodi sostitutivi, che consistono nello studio degli effetti dei farmaci su batteri e virus o in cellule, tessuti e organi di origine umana isolati e mantenuti in coltura (metodi biologici) oppure nella simulazione al computer di processi metabolici e funzionali del corpo umano, anche attraverso modelli matematici o meccanici (metodi non biologici). La concezione di sistemi di sperimentazione diversi da quelli che utilizzano gli animali è nata, oltre che per motivi etici, dall'osservazione che organismi differenti non

reagiscono mai esattamente allo stesso modo ad un trattamento e che, quindi, la presenza di un effetto terapeutico o l'assenza di un effetto tossico in una o anche in più specie animali non sono una garanzia assoluta che lo stesso avvenga nell'uomo<sup>11</sup>. Gli studi preclinici devono essere condotti in accordo con la regolamentazione internazionale e in osservanza di un codice formale rappresentato dalle *Good Laboratory Practices* (GLP) che regola, nell'ambito dell'attività di laboratorio, gli aspetti inerenti le procedure di conservazione, analisi dei dati, calibrazione degli strumenti, addestramento del personale al fine di eliminare il più possibile l'errore umano e di assicurare la massima affidabilità dei dati sottoposti alle attività regolatorie. Durante la fase di sviluppo preclinico, circa la metà dei composti in studio non riesce a superare i test necessari; per i restanti viene preparato un dossier dettagliato contenente tutti i dati che viene sottoposto all'attenzione delle autorità regolatorie, la cui autorizzazione è necessaria per poter procedere agli studi sull'uomo<sup>148</sup>.

Il fatto che il modello animale non sia del tutto affidabile è il motivo principale per cui, superata la parte pre-clinica, la sperimentazione prosegue con le prove sull'uomo, ovvero i **test clinici**. L'obiettivo ultimo dello sviluppo clinico è quello di arrivare a definire un ambito di dose e una posologia entro i quali il farmaco dimostri sia capacità di conseguire l'obiettivo terapeutico desiderato, sia capacità di non provocare effetti indesiderati alle dosi efficaci in terapia, così da rendere accettabile il suo rapporto rischio-beneficio<sup>149</sup>.

Anche questo stadio si svolge con una progressione graduale che prevede quattro fasi successive.

La **fase I** rappresenta l'inizio della sperimentazione clinica, e non mira a una connotazione terapeutica, ma solo conoscitiva. Viene definita fase di farmacologia clinica e ha l'obiettivo di acquisire una serie di conoscenze che, oltre a caratterizzare il farmaco, consentono di stabilire analogie e differenze con i dati rilevati negli studi preclinici sull'animale, fornendo importanti elementi di predittività sull'attività terapeutica e sulla posologia da impiegare nell'uomo. Il farmaco è generalmente somministrato a un campione di 100-200 volontari sani non anziani; per alcune classi di farmaci si rende invece necessario sin dall'inizio l'impiego di soggetti affetti da malattia (un esempio tipico sono gli antineoplastici testati direttamente in pazienti

affetti da eteroplasia). La fase I ha lo scopo primario di stabilire il profilo di tollerabilità del farmaco. Attraverso la somministrazione di una dose iniziale sicura, piccola ma comunque non troppo lontana dall'intervallo terapeutico ipotizzato, e via via di dosi superiori a scalare, si cerca d'identificare la dose più alta in grado di non provocare nei soggetti trattati reazioni avverse significative, ovvero la *Massima Dose Tollerata* (MTD). Non sempre è però possibile raggiungere tale obiettivo perché a volte gli effetti indesiderati possono essere insostenibili o addirittura rischiosi per i volontari. In ogni caso a partire dai dati preliminari relativi alle concentrazioni plasmatiche ricavati durante gli studi di tollerabilità, sempre durante la fase I, vengono impostati gli studi per definire il profilo farmacocinetico del farmaco. Infine si procede alla valutazione farmacodinamica del farmaco. Nonostante lo studio venga effettuato su soggetti sani, è infatti possibile analizzare effetti farmacologici specifici provocati dalla sostanza in esame ai quali è attribuibile l'effetto terapeutico; è possibile in questo modo prevedere l'attività del farmaco, il range approssimato delle dosi attive e il rapporto di potenza in relazione allo standard di riferimento della medesima classe terapeutica<sup>148,149</sup>.

I risultati di questa fase vanno a integrarsi con le indagini farmacologiche e tossicologiche di quella preclinica, per fornire una prima indicazione di come il principio attivo venga assorbito e metabolizzato nell'organismo umano e per definirne la tollerabilità, cioè l'assenza di effetti indesiderati alle dosi necessarie per ottenere un effetto terapeutico. Gli studi di fase I hanno, in sintesi, due obiettivi, la valutazione del metabolismo del farmaco e la determinazione degli effetti sull'uomo. Durante la **fase II** si acquisiscono informazioni più dettagliate sulla sicurezza e sull'attività del farmaco. In particolare, viene indagata la capacità del nuovo trattamento di indurre delle modificazioni attraverso le quali si presume possa essere ottenuto un vantaggio clinico contro una specifica patologia. Si effettua una prima stima dell'efficacia e si iniziano a delineare le modalità di utilizzo migliori (dosi, modi e tempi di somministrazione) per la condizione patologica per la quale è studiato. Gli studi di fase II sono suddivisi in II A e II B. Nella fase II A, anche definita terapeutico-esplorativa, sono effettuati i primi studi terapeutici orientativi non comparativi, in aperto su un campione di 200-400 pazienti. Sono mirati a una conferma dell'efficacia terapeutica della molecola con identificazione dell'ambito di

dosi efficaci e consentono di stimare, anche se ancora in modo approssimativo, l'entità dell'effetto. Sempre a questo livello del processo di ricerca, se già non impostate in fase I, prendono avvio le analisi volte a chiarire le caratteristiche farmacocinetiche anche relativamente alle popolazioni speciali, ovvero anziani, pazienti con insufficienza renale od epatica, nelle quali il processo farmacocinetico potrebbe essere alterato. I dati emersi dalla fase II A costituiscono le basi degli studi di fase II B, i primi studi controllati ovvero comparativi versus placebo e/o una molecola sicuramente attiva. A questo livello del trial il campione in esame si amplia fino a 400-600 pazienti al fine di avere indicazioni più precise, in condizioni sperimentali corrette, delle dosi terapeutiche e della posologia ottimale di tollerabilità del prodotto<sup>148,149</sup>. La durata di queste sperimentazioni, in genere, non è superiore a 2 anni<sup>145</sup>.

La **fase III** è anche definita terapeutico-confirmatoria. Rispetto alla fase precedente si nota un cambiamento significativo non tanto della qualità degli studi, ma della quantità dei soggetti coinvolti. Il campione considerato diventa dell'ordine di varie migliaia di pazienti, al fine di definire in maniera approfondita e conclusiva non solo l'efficacia e la tollerabilità ma anche le principali interazioni farmacodinamiche e farmacocinetiche, le indicazioni e le controindicazioni del futuro farmaco in condizioni quanto più possibile vicine a quelle di un impiego su larga scala. Questo tipo di trial ha l'obiettivo, in genere, di confrontare il trattamento sperimentale con il *gold standard* correntemente utilizzato nella pratica clinica. Essi valutano l'efficacia e la sicurezza di un nuovo trattamento attraverso la definizione di determinati *endpoints* che devono essere raggiunti. In questa fase, che dura diversi anni, si raccolgono ulteriori dati per verificare se il nuovo trattamento, o una nuova combinazione di farmaci, ha un'efficacia superiore o pari ma con minore tossicità, oppure se è meno efficace ma anche meno tossico e meno costoso, o, infine, se può essere somministrato con modalità più accettabili per i pazienti. Dal punto di vista metodologico, il concetto chiave di questo tipo di ricerca è quello del confronto. Ciò che interessa ai fini del giudizio sulla convenienza di introdurre un nuovo trattamento è, infatti, la misura della sua efficacia e della sua sicurezza in relazione a quelli già esistenti. L'obiettivo di ogni nuovo farmaco rispetto alla malattia che si prefigge di curare deve essere quello di superare i suoi "analoghi", in termini di capacità di

guarirla o di alleviarne i sintomi o in termini di innocuità e tollerabilità, in modo da offrire un'alternativa terapeutica valida. Nel corso della sperimentazione clinica, dunque, esso viene confrontato in modo sistematico con un altro che abbia le stesse indicazioni oppure, in casi selezionati in cui si vuole semplicemente rilevare la sua effettiva capacità di influenzare il decorso naturale della malattia o in cui un'altra opzione di cura non esiste, con un placebo<sup>11</sup>. Il disegno considerato ottimale per i trial di fase III prevede la randomizzazione e il confronto con uno o più trattamenti<sup>146</sup>. È in questa fase, infatti, che si ricorre agli studi randomizzati e controllati (*RCT*). Gli *RCT* possiedono tre caratteristiche distintive, consistenti nell'uso di *controlli*, nella *randomizzazione* e nella *cecità*.

Gli studi pre-clinici e quelli di fase I, II e III forniscono le informazioni sull'efficacia e sulla sicurezza dei farmaci che, alla fine del percorso sperimentale, le agenzie e le commissioni di controllo utilizzano per autorizzarne la commercializzazione. Complessivamente, la storia pre-marketing di ogni nuovo farmaco, dall'inizio della sperimentazione al beneplacito delle autorità sanitarie, dura dai 7 ai 10 anni.

I risultati degli studi di fase III consentono in ultima analisi la definizione del profilo clinico complessivo del prodotto, che rappresenta la *conditio sine qua non* per il completamento del dossier registrativo del farmaco da depositare presso le autorità regolatorie preposte in allegato alla domanda per l'ottenimento dell'Autorizzazione all'immissione in commercio (AIC). Entrando nel merito, parleremo di studi di fase III A, per quelli che precedono la presentazione alle Autorità Sanitarie della documentazione necessaria per l'AIC, e di studi di fase III B per quelli eseguiti tra la presentazione della documentazione e l'ottenimento dell'AIC<sup>149</sup>. I dossier dei farmaci vengono valutati dalla Food and Drug Administration (FDA) negli Stati Uniti e dalla European Medicines Agency (EMA/EMEA) nell'Unione Europea. In Italia l'autorizzazione all'immissione al commercio deve necessariamente passare anche attraverso il parere favorevole dell'autorità regolatoria nazionale, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Nello specifico, secondo quanto stabilito dell'art. 8 D.Lgs 219/2006, il richiedente deve presentare all'AIFA una domanda corredata di "allegato tecnico" che contiene numerose informazioni. Tra le più importanti citiamo: la denominazione del medicinale; la composizione qualitativa e quantitativa del medicinale riferita a tutti i componenti riportati; la valutazione dei rischi che il

medicinale può comportare per l'ambiente e le misure specifiche per limitarli; la descrizione del metodo di fabbricazione; le indicazioni terapeutiche; le controindicazioni e le reazioni avverse; la posologia; la forma farmaceutica; la via di somministrazione; i risultati delle prove farmaceutiche (chimico-fisiche, biologiche o microbiologiche), delle prove precliniche (tossicologiche e farmacologiche) e della sperimentazione clinica con descrizione dettagliata del sistema di farmacovigilanza e, eventualmente, del sistema di gestione dei rischi che sarà realizzato dal richiedente<sup>149</sup>.

È in questa fase che il prodotto riceve il nome commerciale con il quale comparirà sul mercato.

Una volta arrivato negli scaffali delle farmacie, il farmaco inizia a circolare liberamente tra i malati del mondo reale. Questi sono consumatori ben più complessi dei soggetti sperimentali. La diffusione di un nuovo farmaco nella popolazione generale rappresenta il banco di prova del suo impatto sulla salute pubblica nelle effettive condizioni d'impiego, e quindi rappresenta sia una circostanza molto critica, sia una grande opportunità di ricavare ulteriori informazioni su di esso. In particolare, su quegli aspetti che la ricerca clinica, per quanto ben condotta, non può assicurare, ovvero il mantenimento dell'efficacia e della tollerabilità nell'uso prolungato, le interazioni con altri farmaci, gli effetti sulla sopravvivenza e sulla qualità di vita a lungo termine. Abbandonare un nuovo farmaco al suo destino sarebbe un'occasione mancata e rappresenta un rischio che nel tempo ha causato innumerevoli vittime<sup>11</sup>.

Infatti, per quanto ben condotto, uno studio clinico non può rilevare tutti gli effetti avversi di un nuovo farmaco. Questo principalmente perché (i) durante lo studio il farmaco viene somministrato ad un numero di pazienti relativamente piccolo; (ii) i soggetti arruolati nel trial sono attentamente selezionati e non sono rappresentativi della complessità della popolazione generale; (iii) il farmaco nello studio clinico viene assunto per un periodo limitato o il follow-up dello studio è relativamente breve (in genere massimo 3-5 anni). A causa di queste ineliminabili limitazioni, effetti che avvengono poco frequentemente, effetti che hanno bisogno di un tempo lungo per svilupparsi ed effetti che compaiono solo in un certo tipo di pazienti possono non essere rilevati durante il processo di studio. Quindi, quando un nuovo

farmaco è commercializzato, può avere degli effetti avversi di cui non si è ancora a conoscenza.

Per non perdere la possibilità di acquisire nuove conoscenze sui medicinali via via messi in commercio e per tutelare i cittadini da eventuali brutte sorprese, è stata istituita l'attività di **farmacovigilanza**, o sorveglianza post marketing, che oggi viene considerata la **fase IV** della ricerca clinica. Questi studi, definiti *post-registrativi*, servono a verificare ulteriormente e su larga scala i risultati, relativi sia all'efficacia sia alla sicurezza degli studi di fase III che hanno portato alla registrazione e commercializzazione del farmaco, per confermare che siano generalizzabili alla popolazione<sup>121</sup>. Obiettivo della farmacovigilanza non è solo il rilevamento, il più tempestivo possibile, di effetti non previsti, ma anche la puntualizzazione di quelli previsti. Può infatti capitare che nell'uso generalizzato di un farmaco alcuni effetti collaterali si verifichino più spesso di quanto era emerso nel corso degli studi sperimentali, oppure che alcuni tipi di pazienti risultino più sensibili di altri. I risultati dell'attività di sorveglianza possono portare a limitazioni nell'utilizzo del prodotto, a cambiamenti nella posologia raccomandata o all'introduzione di specifiche avvertenze relative a nuovi effetti collaterali nel foglietto illustrativo, in modo da consentirne un impiego più sicuro ed efficace. In seguito alla segnalazione di effetti particolarmente gravi, invece, si impongono la revoca dell'autorizzazione del farmaco e il suo ritiro dal mercato. Infine, nel caso di osservazioni relative a effetti terapeutici non preventivati può essere presa in considerazione – ovviamente previa verifica – l'estensione delle indicazioni del farmaco ad altri disturbi o malattie oltre a quelli per i quali era stato ideato. La farmacovigilanza interessa tutti i medicinali in commercio, ma si applica con criteri differenti a diverse categorie di farmaci: per i vaccini e per i farmaci posti sotto monitoraggio intensivo, che sono riportati in un apposito elenco redatto dal Ministero della salute, vanno segnalate tutte le reazioni avverse, comprese quelle già note e quelle non gravi; per tutti gli altri, invece, vanno segnalate soltanto le reazioni avverse gravi o quelle inattese, cioè non citate nella scheda tecnica o nell'autorizzazione rilasciata per la commercializzazione<sup>11</sup>.

La sorveglianza sui farmaci è demandata a tutti i medici e gli altri operatori sanitari, che hanno l'obbligo di riportare le loro osservazioni su appositi moduli e di

trasmetterle alle Aziende sanitarie o Direzioni sanitarie ospedaliere di riferimento; le segnalazioni raccolte a livello locale vengono riportate tutte alla Direzione generale per la valutazione dei medicinali del Ministero della salute. Presso l’Agenzia italiana del farmaco, inoltre, è istituito l’Osservatorio nazionale di farmacovigilanza, che attraverso una rete telematica rivolta a tutti i referenti di Regioni, Aziende Sanitarie Locali (ASL), Aziende ospedaliere, Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico e delle industrie farmaceutiche, registra segnalazioni e fornisce informazioni, integrandosi con la banca dati europea EudraVigilance.

La forma più comune di segnalazione di effetti avversi e imprevisti di farmaci è quella che viene fatta spontaneamente dai singoli medici caso per caso, ma esistono anche forme di monitoraggio programmato per casi selezionati. In aggiunta, vengono effettuati i cosiddetti studi di esito (o studi di outcome), che sono ricerche osservazionali condotte in fase post marketing su ampie casistiche, con l’obiettivo di valutare l’effettiva resa di un farmaco di cui si è documentata l’efficacia nel contesto di studi clinici, ma rispetto al quale si hanno dubbi circa l’impatto su aspetti importanti della salute nel contesto reale. In ultima analisi, comunque, a svolgere l’attività di farmacovigilanza sono in prima persona i pazienti, i quali riferiscono ai loro curanti di eventuali disturbi o di cambiamenti inattesi verificatisi dopo l’inizio di una nuova cura<sup>11</sup>.

Che la sperimentazione sull’uomo sia essenziale è un fatto incontrovertibile, che debba rispondere a criteri di sicurezza oltre che di scientificità è il suo aspetto prioritario. Gli studi pre-clinici non rappresentano una garanzia assoluta contro sgradite e, a volte, gravi sorprese. Poiché gli studi sperimentali non sono del tutto privi di rischi è essenziale che sulla loro qualità e sui loro esiti vi sia un monitoraggio costante. In realtà, ciò è reso difficile dal fatto che l’informazione sulle ricerche cliniche che vengono continuamente effettuate in tutto il mondo è decisamente parziale, dal momento che fa principalmente affidamento sulla loro pubblicazione in riviste scientifiche di larga diffusione. Il che non è affatto la regola: molti studi non arrivano mai alla stampa e, ad aggravare le cose, si aggiunge il fatto che a essere penalizzati maggiormente sono gli studi che hanno portato a risultati sfavorevoli. Con la conseguenza che, consultando le banche dati della letteratura medica, si finisce per avere un quadro delle attività di sperimentazione clinica e dei loro esiti

del tutto incompleto e distorto. Per ovviare a questa situazione, nel maggio del 2005 l'OMS ha istituito l'**International Clinical Trials Registry Platform**, con l'obiettivo di garantire la trasparenza e l'accessibilità dell'informazione sugli studi clinici. Nel registro internazionale dei trial dovranno essere riportate, secondo le norme e gli standard stabiliti dall'OMS, tutte le sperimentazioni cliniche effettuate con i relativi risultati<sup>11</sup>.

In Italia, inoltre, all'interno dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) è stato fondato l'Osservatorio nazionale sulla sperimentazione clinica dei medicinali, che attraverso un registro informatizzato raccoglie i dati riguardanti tutte le ricerche approvate dai comitati etici locali<sup>150</sup>.

#### **4.2.3 Classificazione dei trial clinici sperimentali**

Lo *studio clinico controllato randomizzato (RCT)*, rappresenta lo strumento più attendibile per verificare la validità di un intervento medico.

Come dice il nome, i due requisiti fondamentali di un RCT sono 1) la presenza di un gruppo di controllo accanto a quello cosiddetto sperimentale (perché sperimenta il trattamento oggetto di studio), vale a dire di un gruppo di individui con caratteristiche analoghe a quelli del gruppo sperimentale che però sono destinati a ricevere un trattamento diverso oppure nessun trattamento; e 2) la randomizzazione, cioè l'attribuzione dei soggetti coinvolti nello studio al gruppo sperimentale o a quello di controllo secondo un criterio di casualità<sup>11</sup>.

Nella storia, anche recente, della ricerca clinica sono state utilizzate altre forme di sperimentazione, prive di uno o di entrambi i requisiti tipici degli RCT: gli studi *non controllati*, che sperimentano l'intervento oggetto di verifica in un unico gruppo di pazienti; gli studi *controllati non randomizzati* che prevedono l'esistenza di un gruppo sperimentale e uno di controllo ma ripartiscono i pazienti nei due gruppi operando delle vere e proprie scelte e non affidandosi al caso. Nella gerarchia di valore degli studi clinici questi due tipi di sperimentazione sono oggi considerati di serie B, perché non possono garantire la medesima affidabilità, e quindi validità scientifica, degli RCT. A concepire come imperativo il ricorso al controllo e alla randomizzazione si è arrivati solo gradualmente, ma i motivi sono ormai chiari e universalmente riconosciuti<sup>11</sup>.

Si consideri, per esempio, l'assenza del gruppo di controllo: davanti ai risultati di uno studio che ha considerato solo il trattamento sperimentale senza confrontarlo con nient'altro, non si potrà mai essere sicuri fino in fondo che i cambiamenti osservati siano davvero dovuti al trattamento. Ci si può chiedere, infatti, se i malati che sono guariti o che hanno avuto una riduzione dell'intensità dei sintomi non sarebbero guariti o migliorati comunque, a causa dell'evoluzione naturale della loro malattia<sup>11</sup>. Che ruolo ha, invece, l'assegnazione casuale dei pazienti al gruppo sperimentale e al gruppo di controllo? Per essere sicuri che gli effetti di un trattamento non siano condizionati da fattori non connessi con le sue proprietà terapeutiche è necessario fare in modo che le possibili interferenze siano o eliminate o presenti in entrambi i gruppi nella stessa proporzione. Per quanto siano stati arruolati in base ai criteri di inclusione e di esclusione pertinenti agli scopi dello studio, i soggetti coinvolti in una ricerca sono tutti diversi rispetto ad una serie di numerose altre variabili. Poiché eliminare tutte le fonti di variabilità è impossibile (anche perché molte non sono facilmente identificabili) – e per certi versi non è desiderabile visto che è con l'eterogeneità di tutti i possibili fruitori che un trattamento si confronterà una volta passato il vaglio scientifico – non resta che cercare di ottenere lo stesso grado di variabilità all'interno del gruppo sperimentale e all'interno del gruppo di controllo. Se l'assegnazione dei soggetti a un gruppo o all'altro fosse fatta da una persona, fosse anche il ricercatore più onesto e rigoroso, nella scelta si insinuerebbe inevitabilmente un elemento di soggettività, che potrebbe influenzare i risultati dello studio. L'ostacolo si aggira lasciando fare al caso; il che può significare scegliere i pazienti tirando a testa o croce (*randomizzazione semplice*) o, ancora meglio, affidarsi a un centro di coordinamento esterno, che dei pazienti conosce solo i dati anagrafici e li sorteggia usando una tavola di numeri casuali, per poi comunicare la selezione ottenuta ai ricercatori (*randomizzazione centralizzata*). La randomizzazione serve dunque a equilibrare gli eventuali fattori interferenti, in modo tale che le differenze osservate nel corso dello studio possano, con un alto grado di probabilità, essere ascritte al trattamento<sup>11</sup>.

Gli studi controllati non randomizzati utilizzano vari sistemi per formare i gruppi di controllo: la suddivisione non casuale dei pazienti del campione oppure il ricorso a gruppi di confronto precostituiti. Riguardo al primo caso, si è già visto come un

criterio di selezione non casuale, qualunque esso sia, possa generare una ripartizione sbilanciata delle differenze individuali. Nel secondo caso, l'impiego di un gruppo di controllo già "pronto" – può essere un gruppo di pazienti ricoverati in un altro reparto o in un altro ospedale che ricevono una terapia diversa (*controlli concorrenti*) o un gruppo di pazienti che hanno ricevuto una terapia diversa in un periodo precedente (*controlli storici*) – non si avrà mai la certezza che, terapia a parte, i pazienti dei due gruppi siano davvero confrontabili. Può capitare che in un gruppo ci sia una quota maggiore di malati più gravi oppure ce ne possono essere alcuni che hanno contemporaneamente anche altre malattie; inoltre, da reparto a reparto e soprattutto da un momento storico a quello successivo possono esservi differenze più o meno grandi nei criteri o negli strumenti diagnostici utilizzati, negli esami effettuati, nella frequenza dei controlli a distanza, eccetera<sup>11</sup>.

È esperienza comune che le convinzioni e le aspettative personali nei confronti di una data realtà hanno il potere di influenzare la percezione che si ha di essa. Quelle nei confronti delle cure mediche non fanno eccezione, sia sul versante di chi le cure le riceve e le vede come promesse di salute e longevità, sia sul versante di chi le prescrive. Data tale premessa, è lecito sospettare che, in condizioni normali, gli effetti che si rilevano dopo la somministrazione di un nuovo trattamento non siano tutti attribuibili al trattamento stesso: i pazienti, che hanno accettato di sperimentarlo aspirando a trovare per i loro disturbi una cura più efficace di quelle già provate, potrebbero inconsciamente essere indotti a sentirsi meglio, e i ricercatori, che nutrono sempre la speranza che i loro esperimenti diano risultati positivi, potrebbero vedere più benefici clinici di quanti non ce ne siano in realtà. Si può anche immaginare che, pur all'interno di un protocollo sperimentale prefissato, sia i pazienti sia i medici si comportino in modo leggermente diverso a seconda che abbiano a che fare con il trattamento sperimentale, con uno vecchio o con un placebo; per esempio potrebbero, senza rendersene conto, essere entrambi un po' più assidui o attenti nei confronti del primo: i pazienti nell'autovalutazione dei propri sintomi e i medici nell'esecuzione dei controlli clinici<sup>11</sup>.

Dato che è impossibile quantificare il peso di questo tipo di interferenze, la condizione migliore perché gli effetti di un trattamento sperimentale emergano da uno studio senza condizionamenti di sorta è la totale ignoranza di pazienti e

ricercatori rispetto alla sua assegnazione, quella che in termini metodologici si definisce “*cecità*”. A meno che non sia proprio impossibile mascherare i diversi trattamenti (come nel caso delle fisioterapie, delle psicoterapie e degli interventi chirurgici), gli studi clinici vengono quindi effettuati in “cieco”, cioè non dicendo ai pazienti quale dei trattamenti messi a confronto stanno assumendo, o in “doppio cieco”, cioè tenendo sia i pazienti sia i medici all’oscuro della loro distribuzione. Quando il doppio cieco non è attuabile, il rischio di distorsioni nel giudizio sui cambiamenti clinici può essere superato facendo in modo che vi sia almeno una valutazione in cieco dei risultati finali da parte di un osservatore indipendente. Ovviamente, l’imparzialità è più facile da ottenere quando i risultati da valutare sono dati oggettivi, piuttosto che dati soggettivi, come l’intensità di un sintomo descritta dai pazienti<sup>11</sup>.

In base a tale parametro, lo studio si definisce:

- ***singolo cieco*** o semplice quando o lo sperimentatore o il soggetto non sono a conoscenza del trattamento assegnato;
- ***singolo cieco con doppio osservatore*** quando oltre allo sperimentatore responsabile che è a conoscenza del tipo di trattamento assegnato ad ogni soggetto vi è un altro sperimentatore che valuta i risultati dei gruppi di trattamento ma non è a conoscenza del trattamento assegnato (observer blind);
- ***doppio cieco*** quando né lo sperimentatore né il soggetto sono a conoscenza del farmaco assegnato (e i due trattamenti sono indistinguibili);
- ***doppio cieco con doppio mascheramento***, quando i trattamenti da confrontare sono facilmente distinguibili (es. uno è somministrato per via intramuscolo e l’altro per via endovenosa) e per mantenere “la cecità” è necessario somministrare, a tutti i gruppi alternativamente, il placebo di tutti i trattamenti previsti<sup>151</sup>.

Infine, in base al disegno sperimentale dello studio, il trial clinico può essere

- ***di superiorità***, qualora l’obiettivo primario sia verificare se il trattamento sperimentale fornisce un risultato superiore al trattamento di confronto (standard terapeutico o placebo);
- ***di equivalenza***, per fare verifiche su farmaci per cui si presume una differenza irrilevante o nulla;

- **di non inferiorità**, quando si presume che tra un nuovo trattamento e lo standard terapeutico vi sia una sorta di similarità, entro certi limiti predefiniti. Il limite è rappresentato dal livello di inferiorità considerato tollerabile per il nuovo farmaco rispetto allo standard di riferimento<sup>121</sup>.

#### **4.2.4 Interpretare: l'analisi dei dati**

Una volta completata la raccolta dei dati, cioè sono state annotate tutte le misure necessarie per rilevare eventuali cambiamenti negli end point scelti, il passo successivo è fare in modo che questi dati assumano un significato applicabile al contesto clinico.

A tale scopo, si sottopongono i dati ad apposite elaborazioni statistiche, che hanno il compito di stabilire se le differenze osservate sono significative, vale a dire se sono attribuibili alla diversa efficacia dei diversi trattamenti oppure casuali. La garanzia che uno studio clinico deve dare è di essere abbastanza efficiente nell'individuare un effetto quando questo di fatto esiste<sup>11</sup>.

In generale, il rischio di cadere in errore non vedendo qualcosa che in realtà c'è dipende molto dalle caratteristiche del campione, e principalmente dalle sue dimensioni. Soprattutto quando un evento è poco frequente e le differenze sono piccole, è facile che in un campione poco numeroso non si rendano visibili. La numerosità del campione condiziona la possibilità di individuare le differenze significative e di interpretare i risultati in modo corretto. Di solito, quando si avvia uno studio, l'ampiezza del campione viene determinata a priori, nella fase di progettazione, e viene decisa sulla base dei test statistici che si ha intenzione di utilizzare: ogni test, infatti, necessita di un numero minimo di soggetti per dare risultati affidabili.

Esistono procedure statistiche, comprese sotto il nome di **test statistici di significatività**, che non forniscono certezze assolute, ma permettono di calcolare un **valore**, noto come "**P**". Questo rappresenta la probabilità di trarre involontariamente dai dati disponibili la conclusione errata. Com'è ovvio, affinché lo studio abbia una qualche rilevanza, questo valore deve essere molto piccolo. Prima di applicare il test statistico prescelto, è perciò necessario fissare una soglia che P non deve superare perché le differenze osservate possano essere considerate significative; la soglia

viene decisa liberamente dai ricercatori, ma di solito si ricorre, per convenzione, a uno di due valori standard di  $P = 0,05$  o  $0,01$  – che sono definiti livelli di significatività. Adottare un livello di significatività di  $0,01$  significa avere l'1 per cento di probabilità di considerare erroneamente vera l'ipotesi di partenza. In gergo statistico questo tipo di errore è definito *errore di I tipo* o *errore alfa*, e consiste nell'attribuire un significato a risultati che sono semplicemente dovuti al caso. Sempre in termini statistici, si può commettere l'errore contrario – detto *errore di II tipo* o *errore beta* – consistente nel considerare errata l'ipotesi di partenza quando essa è vera, e quindi di attribuire al puro caso un risultato che, al contrario, è significativo. A questo secondo tipo di errore è strettamente connesso il concetto di potenza dei test statistici. La **potenza** di un test corrisponde alla sua capacità di individuare una differenza significativa quando questa esiste – o, in termini più tecnici, alla probabilità che il test ha di rilevarla. La potenza di qualsiasi test statistico dipende molto dalle dimensioni del campione al quale viene applicato: in generale, quanto più numeroso è il campione, tanto maggiore è la potenza del test e, di conseguenza, tanto più alta è la probabilità di interpretare i risultati in modo corretto<sup>11</sup>.

Un altro metodo per stabilire il significato delle differenze rilevate in uno studio di confronto fra trattamenti consistente negli **intervalli di confidenza** o *limiti fiduciari*. L'intervallo di confidenza tiene conto del range di possibili valori che il parametro di interesse assume all'interno dei campioni. Diversamente dal valore  $P$ , che chiarisce se una differenza è significativa (se "XY" ha un effetto maggiore di "A" su una determinata patologia) ma non dice nulla della sua entità (di quanto è più grande l'effetto di "XY" rispetto ad "A"), l'intervallo di confidenza fornisce un'indicazione sia dell'entità della differenza riscontrata sia del grado di precisione con cui il valore stimato la rappresenta. L'intervallo di confidenza nel quale si colloca il valore stimato della differenza tra i risultati dei due gruppi (poniamo, per esempio, 20 mmHg di riduzione dei valori di pressione arteriosa) è espresso da quel valore affiancato dall'indicazione della variazione in più o in meno che si può avere rispetto a esso ( $20 \pm 5$  mmHg). La probabilità che il valore reale della differenza cada nel range indicato viene espressa con una percentuale, di solito il 95 per cento, a significare non solo che vi è una differenza tra le riduzioni medie della pressione

arteriosa con i due trattamenti, ma anche che, con una probabilità del 95 per cento, il valore possibile di questa differenza è compreso tra 15 e 25 mmHg<sup>11</sup>.

I test statistici che si possono usare per dimostrare la significatività delle differenze tra le misurazioni rilevate in uno studio sono molti: di volta in volta si sceglie quale o quali test applicare in base al tipo di confronto da realizzare (tra differenze o tra variabili) e al tipo di dati da confrontare (proporzioni, percentuali, medie, eccetera). Il test migliore è quello con il più piccolo margine di incertezza, cioè quello che ha la più bassa probabilità di lasciare spazio a deduzioni infondate. Come abbiamo detto, il grado di affidabilità di un test in questo senso è indicato come potenza del test.

I risultati di uno studio sull'efficacia di un trattamento nel prevenire un evento indesiderato (il decesso, un infarto, una frattura) rispetto a un trattamento di controllo (o al placebo) possono essere espressi in termini di probabilità dei pazienti trattati con l'uno e con l'altro farmaco di andare incontro all'evento (**rischio assoluto**). Dalle percentuali di soggetti colpiti dall'evento prima del termine dello studio in ciascuno dei due gruppi si possono ricavare due tipi di informazioni: (1) il **rischio relativo**, cioè il rapporto tra i due rischi assoluti, che indica quante volte in più o in meno rischiano l'evento i pazienti che assumono il trattamento sperimentale rispetto a quelli di controllo; (2) il **rischio evitabile**, cioè la differenza tra il maggiore e il minore dei due rischi assoluti, che indica quanti eventi si possono prevenire trattando un certo numero di pazienti con il farmaco più efficace. Questo valore può essere inversamente espresso come **numero di pazienti da trattare** per prevenire l'evento (**NNT**, *number needed to treat*). Rispetto al rischio relativo quest'ultimo indice dà un'idea più precisa dell'entità del beneficio che si trae dall'uno e dall'altro trattamento<sup>11</sup>.

Un'altra stima frequentemente usata per rappresentare l'efficacia di un trattamento è il cosiddetto **odds ratio** che corrisponde al rapporto tra la frequenza con cui l'evento da prevenire si verifica nel gruppo sperimentale e la frequenza con cui si verifica nel gruppo di controllo. Dal punto di vista numerico, il rischio è espresso come percentuale di casi in cui l'evento si verifica (per esempio 20 casi su 100 pazienti o 20 per cento), mentre l'odds è il rapporto tra il numero di casi in cui l'evento si verifica e il numero di casi in cui non si verifica (quindi 20/80 o 0,25); l'odds ratio di un trattamento si calcola dividendo l'odds del gruppo che lo assume e l'odds del

gruppo di controllo, cosicché un valore di odds ratio inferiore all'unità significa che l'evento si verifica più raramente nel gruppo trattato<sup>11</sup>.

#### ***4.2.5 Le prove di evidenza scientifica: dagli studi clinici alle linee guida***

Il “risponso” che l'analisi dei dati fornisce, rappresenta le cosiddette *prove di efficacia*.

A seconda della qualità dello studio, cioè della sua precisione nell'evidenziare gli effetti dell'intervento sperimentato e nell'evitare le possibili distorsioni interpretative, si ottengono prove di efficacia di diverso valore. Quando si deve decidere in merito alla fondatezza scientifica di un determinato atto medico, che sia una terapia farmacologica, un trattamento riabilitativo, un test diagnostico o un programma di screening, di solito si prendono in esame tutti gli studi che sono stati realizzati su di esso e si valuta il peso delle prove emerse a suo favore o contro<sup>11</sup>.

Le prove di efficacia vengono classificate in *sei livelli qualitativi*, detti **livelli di prova**, in rapporto alla “robustezza” metodologica degli studi da cui derivano. Esse sono qui di seguito elencate:

- le prove di **tipo I** sono quelle ottenute da più studi clinici controllati randomizzati o da revisioni sistematiche di studi randomizzati;
- le prove di **tipo II** sono quelle ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato;
- le prove di **tipo III** sono quelle ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi;
- le prove di **tipo IV** sono quelle ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi;
- le prove di **tipo V** sono quelle ottenute da studi di casistica (come le serie di casi) senza gruppo di controllo;
- le prove di **tipo VI** sono quelle basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti (come le consensus conference)<sup>11</sup>.

Il passo successivo consiste nel riassumere le prove di vario livello disponibili in una sintesi che serva a trasformare i risultati scientifici in indicazioni utili alla loro conversione in atti medici. In questo modo, le prove di efficacia su un determinato intervento confluiscono nelle raccomandazioni relative alla sua applicazione clinica.

Le raccomandazioni vengono anch'esse graduate in base alla loro forza, una dimensione che rappresenta la probabilità che la loro attuazione nella pratica determini un miglioramento dello stato di salute dei destinatari<sup>11</sup>.

Esistono fondamentalmente due sistemi di classificazione (**grading**) delle raccomandazioni, che fanno riferimento l'uno al livello qualitativo delle prove a sostegno o contrarie all'intervento sanitario implicato e alla concordanza tra i diversi studi su di esso, l'altro al tipo di indicazione che forniscono riguardo alla realizzazione dell'intervento stesso. Nel primo sistema la forza delle raccomandazioni decresce dal *grado A*, che include raccomandazioni basate su prove di qualità superiore, fino al *grado D*, che comprende raccomandazioni basate su prove di basso livello; nel secondo la forza delle raccomandazioni riguarda il parere che esprimono rispetto all'opportunità di attuare l'intervento, e va dal *grado A*, decisamente favorevole, al *grado E*, decisamente sfavorevole.

La classificazione di prove e raccomandazioni è essenziale dal punto di vista pratico. Infatti, essa rappresenta il sistema di riferimento per la compilazione delle **linee guida**, che nella medicina basata sull'evidenza (*evidence based medicine*) sono i principali strumenti di supporto decisionale all'implementazione degli interventi sanitari<sup>152</sup>.

Nella Tab. 4.1 è riportata la forza scientifica dei diversi tipi di studi di ricerca.

	<b>Vantaggi</b>	<b>Svantaggi</b>
<b>Revisioni sistematiche e metanalisi</b>	Sono potenti e minimizzano l'effetto di fattori, chiamati confondenti, che riducono la capacità di attribuire la causa di un evento al trattamento	Non possono cancellare errori o inapproprietezze che possono essere presenti nei singoli studi raccolti
<b>Studi randomizzati o semi randomizzati</b>	Sono potenti e minimizzano l'effetto di fattori, chiamati confondenti, che alterano la capacità di attribuire la causa di un evento al trattamento	Non consentono di evidenziare eventi rari e, al termine dello studio, i soggetti esaminati vengono seguiti per tempi brevi
<b>Studi coorte</b>	Potenti e poco costosi	Sono fonte di errori e consentono una generalizzazione limitata
<b>Studi a tempi multipli; studi caso controllo</b>	Potenti e flessibili Possono verificare un'ipotesi	Sono fonte di errori e consentono una generalizzazione limitata
<b>Studi cross-over; studi ecologici</b>	Potenti e poco costosi. Non necessitano di controlli indipendenti, perché tutti i soggetti ricevono sia il trattamento in esame sia quello di controllo	Sono fonte di errori e consentono una generalizzazione limitata
<b>Casi clinici singoli o serie di casi; sorveglianza attiva o passiva del paziente</b>	Segnalano l'allarme e sono utili nel caso di eventi rari	Sono fonte di errori e non consentono la generalizzazione

**Tabella 4.1. La qualità di uno studio**

La forza scientifica dei diversi tipi di studi di ricerca: la qualità di una prova scientifica dipende da molti fattori, fra cui il tipo di studio, il numero di osservazioni effettuate nello studio, la selezione dei soggetti, ecc. La gerarchia riportata sopra va dallo studio con forza scientifica maggiore a quello con forza scientifica minore. (Oldani M. et al. *L'ABC della ricerca clinica*)<sup>11</sup>.

Quando si tratta di decidere qual è il verdetto sull'opportunità di introdurre un intervento nella pratica clinica o di generalizzarne l'uso, ci si può trovare con molti dati a disposizione ma senza un'indicazione definitiva.

Se le conclusioni di diverse ricerche su uno stesso argomento non sono perfettamente convergenti si ricorre alla **metanalisi**, una tecnica statistica che consente di combinare i dati di più studi, per generare un dato complessivo che risponda in modo univoco al quesito clinico in oggetto. Il vantaggio principale della combinazione dei dati di più studi è quello di rendere disponibile un campione molto ampio – perché il numero finale di soggetti su cui viene fatta la metanalisi è dato dalla somma dei campioni dei singoli studi – che è quindi più affidabile dal punto di vista statistico e più rappresentativo dal punto di vista clinico. In questo modo si riduce l'effetto delle eventuali distorsioni contenute nei risultati dei singoli studi. La metanalisi è lo strumento operativo delle revisioni sistematiche. La **revisione sistematica** consiste nella valutazione cumulativa di tutti gli studi, pubblicati e non, su un determinato intervento che rispondono al medesimo quesito clinico e sono comparabili tra loro sul piano metodologico<sup>11</sup>.

Nella fase dell'analisi dei dati la statistica è di grande aiuto perché riduce a una frequenza accettabile gli errori di interpretazione; e il fatto è di una certa rilevanza visto che, in genere, le informazioni fornite dai dati servono per prendere decisioni cliniche. Ciò non toglie che i risultati dei test debbano essere presi con beneficio di inventario. Il giudizio di significatività emesso da un test statistico ha, per l'appunto, un valore statistico: si tratta di una descrizione probabilistica – anche se, come si è visto, la probabilità che sia corretta può essere molto alta – e oltretutto deriva dall'osservazione di un campione di dimensioni necessariamente limitate in un contesto necessariamente artificiale. Anche uno studio guidato da obiettivi plausibili e di ottima qualità metodologica – ben progettato, eseguito con rigore, eticamente ineccepibile e libero da conflitti di interessi – può rivelare dei limiti allorché si prova a trasferirne i risultati nella pratica clinica. Il passaggio dalla significatività statistica alla significatività clinica non è sempre scontato e diretto<sup>11</sup>.

Innanzitutto, nel valutare l'utilità di un intervento sanitario è necessario tenere conto sia degli effetti positivi sia delle eventuali ripercussioni negative. E perché possa essere ritenuto valido, bisogna che i benefici che arreca siano superiori ai danni che

può fare (valutazione del *rapporto rischi/benefici*). Degli uni e degli altri, dunque, occorre conoscere l'entità e la probabilità. Per ottenere un beneficio apprezzabile si può infatti accettare di esporsi al rischio di subire anche un danno, a patto che il rischio sia il più basso possibile e il danno il più lieve possibile. E' ovvio che l'entità del danno che si è disposti a tollerare dipende anche dall'importanza del beneficio che si prevede di ricevere e dalle alternative disponibili: un effetto collaterale rilevante può essere ammesso nel caso di un trattamento che serva a contrastare una malattia potenzialmente pericolosa o invalidante e del quale non esistano equivalenti di pari efficacia (un tipico esempio sono i trattamenti antitumorali); lo stesso effetto o anche uno meno pesante devono essere rifiutati se rischiano di essere più deleteri di quelli della malattia e se esistono alternative terapeutiche rispetto alle quali il trattamento non offre alcun vantaggio. Perché a un trattamento o a un intervento diagnostico si possa attribuire una significatività clinica occorre che il rapporto tra i benefici e i rischi che derivano dalla sua attuazione sia favorevole ai singoli pazienti e alle comunità che lo ricevono<sup>11</sup>.

L'unica certezza della ricerca clinica, infatti, è che dagli studi sperimentali non emergono risposte definitive. Un errore o una distorsione presente nella progettazione di una ricerca piuttosto che nella raccolta e nell'interpretazione dei dati è sempre possibile. Sta alla competenza, all'esperienza e alla serietà professionale dei ricercatori fare in modo che i loro studi abbiano tutte le carte in regola. Ma se agli errori o agli inconvenienti metodologici più comuni si può pensare in anticipo oppure ovviare in corso d'opera, resta sempre quel margine non controllabile di incertezza che accompagna l'ingresso dei risultati scientifici nella pratica clinica. Tuttavia, partire alla ricerca della verità con dei dati obiettivi può essere un vantaggio, e per raggiungere questo scopo al momento non si conoscono molte alternative agli studi sperimentali<sup>11</sup>.

Come afferma Marco Bobbio, cardiologo ed esperto di metodologia della ricerca clinica: *“Sarebbe un errore passare dalla religione monoteista dei camici bianchi alla monocrazia dei trial, ma non lo è credere che rappresentino un nuovo punto di riferimento della medicina”*<sup>153</sup>.

In realtà, purché siano razionalmente fondati e mossi da scopi realmente innovativi, gli studi clinici possono essere un'opportunità anche per i pazienti, sia perché hanno

la possibilità di trovare trattamenti migliori per le loro malattie o di ricevere diagnosi più precise o più precoci, sia perché nel setting sperimentale sono sottoposti a controlli più assidui e approfonditi, sono più seguiti nella gestione delle cure, trovano una considerazione più scrupolosa per i benefici o i fastidi che riferiscono. La partecipazione alle sperimentazioni cliniche deve comunque sottostare al principio etico fondamentale della libera scelta. Ma affinché sia effettivamente libera una qualsiasi scelta deve essere consapevole e fondata su una informazione completa e trasparente<sup>11</sup>.

### **4.3 LA PRODUZIONE E LA DIFFUSIONE DEI RISULTATI SCIENTIFICI IN ONCOLOGIA**

Nella moderna oncologia medica, la produzione di risultati scientifici deve seguire una metodologia ben codificata, le cui regole sono necessarie, ma non sufficienti, per una corretta valutazione degli esiti ottenuti.

Un fondamentale aspetto della ricerca oncologica è rappresentato da una precisa metodologia del percorso di indagine e da una appropriata identificazione degli end-point di ciascuna delle tappe della ricerca scientifica.

Alcuni Autori<sup>154</sup> hanno infatti evidenziato come l'impatto di alcuni nuovi farmaci in oncologia, in termini di miglioramento della sopravvivenza globale rispetto ai trattamenti tradizionali, sia minimo, rispetto ad un incremento dei costi di trattamento talora maggiori del 300%. Tali valutazioni impongono l'individuazione e la valutazione di nuovi end-point. Questi da un lato devono giustificare un incremento di spesa di tale entità e, dall'altro, rappresentino realmente un vantaggio clinicamente significativo per il singolo paziente, il cui guadagno atteso di sopravvivenza è, comunque, limitato<sup>155</sup>.

In sintesi qui di seguito sono ripercorsi i passaggi fondamentali della ricerca oncologica, identificando per ciascuno di essi gli end-point e l'eventuale possibilità di valutazione di end-point diversi da quelli tradizionalmente perseguiti, quali, ad esempio, la qualità di vita.

### 4.3.1 La produzione di dati scientifici

La “ricerca traslazionale” può oggi essere considerata quale momento preliminare alle tradizionali fasi della ricerca clinica. Lo scopo della ricerca traslazionale consiste nel fornire a nuove molecole e nuovi trattamenti il razionale biologico che ne giustifica il loro impiego. Essa si può considerare comprensiva di due approcci consistenti rispettivamente nell'utilizzo dei test di chemiosensibilità e nella identificazione e sviluppo di molecole *target-oriented*.

Il ruolo di un qualunque ipotetico trattamento in una determinata neoplasia va verificato in vivo sull'uomo attraverso un percorso che deve seguire i passaggi fondamentali della “ricerca clinica”, le cui caratteristiche fondamentali sono riassunte nella Tab. 4.2<sup>156</sup>.

Fase	Obiettivi	Disegno	Soggetti	Caratteristiche
Fase I	DMT (*) Tossicità	Non controllato	Volontari sani Malati terminali	Pazienti a triplete Studi monocentrici
Fase II	Attività	Non controllato	Pazienti con specifica malattia e specifico stadio	Criteri di risposta I o II linea, fase II “randomizzata”, studi mono o multicentrici
Fase III	Efficacia	Controllato	Pazienti con caratteristiche simili	Studi comparativi, con randomizzazione, studi spesso multicentrici
Fase IV	Farmaco Sorveglianza	Osservazionale	Popolazione che utilizza il farmaco	Generalizzazione dei risultati

(\*) DMT: dose massima tollerata.

**Tabella 4.2. Le fasi di sperimentazione clinica**

Modificata da Amadori D. et al.<sup>156</sup>

Gli studi di **fase I** costituiscono il passaggio tra la ricerca biologica di base e la ricerca clinica. *End-point* principali di tali studi sono costituiti dalla definizione della dose massima tollerata e della tossicità dose-limitante di un trattamento. Pazienti eleggibili per gli studi di Fase I sono soggetti affetti da varie patologie oncologiche, ma che possono beneficiare di ulteriori opzioni terapeutiche per il controllo delle loro patologie, in buone condizioni generali e normali parametri metabolici. Anche la metodologia dello studio di Fase I segue schemi ben precisi quale, ad esempio, quello di Fibonacci per l'aumento scalare delle dosi. Tuttavia, l'elevato numero di

pazienti trattati a dosi inferiori di quella submassimale (quella, cioè, che al termine dello studio di Fase I viene raccomandata per gli studi di Fase II) ed il lungo tempo necessario per portare a termine lo studio hanno portato all'introduzione di modalità innovative di "arruolamento rapido" e di valutazione della tossicità, privilegiando quella "sintomatica" a quella "laboratoristico- strumentale"<sup>155</sup>.

Identificate la dose massima tollerata e la tossicità dose limitante di una molecola, il passaggio successivo è rappresentato dalla valutazione della sua attività in una determinata neoplasia. Negli studi di **fase II**, viene indagato l'impatto delle terapie sulla malattia, in termini di riduzione valutabile/misurabile della stessa. La rilevazione complessiva di ogni singola interazione rappresenta il tasso di risposta. La valutazione temporale di tali avvenimenti viene descritta da alcuni parametri quali la durata della risposta, il tempo alla progressione etc... Metodologie statistiche adeguate consentono di definire il numero minimo di pazienti da trattare, sia per rilevare un trattamento eventualmente attivo, così come uno eventualmente inattivo. Gli studi di Fase II hanno dei limiti oggettivi nel dare risposta sull'attività di un farmaco in presenza di malattia non misurabile o per i farmaci target-oriented, dove spesso interferiscono processi cellulari, senza ottenere necessariamente un impatto sulle dimensioni della malattia<sup>155</sup>.

Definite la tollerabilità e l'attività di una strategia terapeutica, quando è stata confermata l'ipotesi di una superiorità rispetto alle terapie convenzionali in uso, si procede ad uno studio di **fase III** randomizzato di confronto, per documentarne l'efficacia. Gli studi possono essere disegnati per ricercare maggiore efficacia o, a pari efficacia, migliore tollerabilità o migliore qualità di vita o minore costo. L'*end-point* classico di uno studio di fase III è la sopravvivenza. È noto che i risultati degli studi di fase II vengono sempre ridimensionati negli studi di fase III, in quanto in questi ultimi è ridotto in modo sostanziale il bias legato alla selezione dei pazienti. Esistono note misure di efficacia per valutare i risultati dei due bracci di trattamento<sup>155</sup>.

Una volta confermata l'efficacia, rimane il problema della applicabilità dei risultati degli studi di fase III alla pratica clinica quotidiana, date le caratteristiche ottimali (in relazione all'età, al performance status, alla comorbidità e così via) dei pazienti arruolati. Ciò pone le premesse alla necessità di **studi** ulteriori, definiti **di farmaco-**

**utilizzo.** Il ruolo fondamentale di questi ultimi consiste nell'identificazione delle condizioni di incongruenza fra i risultati della ricerca e quelli della pratica clinica quotidiana, ipotizzando possibilità di intervento a vari livelli, sia sull'uno che sull'altro versante. Un tentativo di trasferire nella pratica clinica terapie basate su livelli di evidenza scientifica è rappresentato dalle **linee-guida**, raccomandazioni derivanti dalle evidenze della ricerca, espresse nei vari livelli di "peso": opinioni di esperti, risultati di conferenze di consenso, presenza di "studi clinici", revisioni sistematiche di letteratura, qualitative o quantitative (metanalisi)<sup>155</sup>. Come già sottolineato nel paragrafo 4.2.5, tali metodologie sono alla base della Medicina Basata sull'Evidenza.

#### **4.3.2 Ricerca di outcome ed end-point surrogati**

Un ulteriore aspetto da considerare, ad integrazione di quanto già espresso, è l'individuazione (in presenza di innumerevoli *outcome* possibili da valutare) di outcome da privilegiare quali i più significativi. L'American Society of Clinical Oncology (ASCO), nel 1996<sup>157</sup> ha posto una distinzione fondamentale fra i **patient-outcome**, fondamentali, e i **cancer-outcome**, secondari. Nell'articolo citato, i *patient-outcome* erano rappresentati da sopravvivenza, intervallo libero da malattia negli assetti adiuvanti, e qualità di vita in caso di interventi con impatto assente sulla sopravvivenza. Tale distinzione puntualizza, ancora una volta, in modo inequivocabile la priorità del paziente e degli esiti ad esso correlati, valorizzando aspetti umanistici quali la qualità di vita, e attribuendo importanza alla risposta clinica solo nel caso in cui essa sia completa e correlata alla sopravvivenza<sup>155</sup>.

Un quadro sinottico dei diversi livelli della ricerca in oncologia è riportato nella Tab. 4.3<sup>158</sup>.

	Ricerca clinica	Outcome research	Farmaco-economia	Evidence based medicine
<b>Obiettivo primario</b>	Efficacia clinica	Efficacia reale	Efficienza	Definizione di linee guida
<b>Disegno dello studio</b>	<i>Trial clinici</i> randomizzati	Studi osservazionali e <i>trial clinici</i> randomizzati	Analisi economica basata su dati relativi agli <i>outcome</i> e su <i>trial clinici</i>	Revisioni sistematiche della letteratura
<b>Misure principali</b>	Efficacia e sicurezza; <i>end-point</i> intermedi	Esiti correlati ai pazienti	Costi e <i>outcome</i>	Livelli di evidenza
<b>Intervallo di tempo</b>	A breve termine	A lungo termine	A lungo termine	Immediato o a breve termine
<b>Campo di applicazione</b>	Pratica clinica ideale	Pratica clinica routinaria	Pratica clinica routinaria	Pratica clinica routinaria

**Tabella 4.3. Caratteristiche di ricerca clinica, outcome research, farmaco-economia ed evidence based medicine**

Modificata da Tassinari D.<sup>158</sup>

La valutazione della qualità di vita, come end-point *patient-oriented*, rappresenta un aspetto essenziale della ricerca clinica, specie nell’ambito degli studi di fase III, dove l’attesa di un vantaggio in sopravvivenza del braccio sperimentale è talora limitato.

Dall’esame della letteratura, oggetto di una recente revisione<sup>158,159</sup> emerge la difficoltà della valutazione della qualità di vita. Su 125 studi su argomenti oncologici rivisti nella revisione di Panzini et al.<sup>159</sup> (89 dei quali studi clinici randomizzati) solo in 13 (14,6%) la qualità di vita è stato l’obiettivo primario. Il rischio emerso dalla revisione consiste in informazioni inappropriate sulla qualità di vita, presente come end-point secondario in numerosi studi. Tale limite deriva da campioni numericamente non adeguati di pazienti, in quanto calcolati per altri end-point primari. Anche gli studi con la qualità di vita come end-point primario sono risultati gravati, alla metanalisi, da una serie di limitazioni metodologiche che ne inficiano la qualità complessiva.

La difficoltà nella rilevazione degli end-point primari ha portato alla ricerca di end-point sostitutivi, definiti *end-point “surrogati”*<sup>160</sup> dei dati di efficacia. Quali end-point surrogati della sopravvivenza sono stati proposti la risposta clinica, la durata della risposta e l’intervallo libero da malattia, che la FDA ha sempre più spesso accettato per l’approvazione di farmaci con “procedura accelerata”. Quali end-point surrogati della qualità della vita sono state proposte la risposta clinica ed il *clinical benefit*, quest’ultimo sempre più utilizzato negli studi clinici<sup>161</sup>. Il *clinical benefit* è

costituito dalla combinazione di più parametri consistenti in uno soggettivo del paziente (valutazione del dolore su scala VAS), uno obiettivo (consumo di analgesici in dosi equivalenti di morfina e peso corporeo) ed uno misto soggettivo-oggettivo del medico (performance status). La rilevazione del *clinical benefit* è stata ritenuta sufficiente dall'FDA per autorizzare la commercializzazione di farmaci, pur non essendo esso uno strumento validato per la valutazione della qualità di vita, ed è stato adottato, dall'Agenzia regolatoria stessa, quale end-point surrogato della qualità di vita. L'uso su larga scala del *clinical benefit* può essere visto, in senso positivo, come segno di iniziale attenzione degli oncologi medici ai problemi soggettivi dei pazienti. Tuttavia, un'interpretazione più pessimistica lo identifica come “scorciatoia” per “by-passare” la valutazione della qualità di vita per la giustificazione di interventi sanitari altrimenti non sufficientemente validati<sup>155</sup>.

La discussione sugli end-point surrogati in letteratura vede posizioni molto differenziate. Secondo alcuni autori è ingiusto che certi farmaci cardiologici vengano approvati sulla base di end-point surrogati e che altrettanto non avvenga (o sia avvenuto solo sporadicamente) per i farmaci antitumorali<sup>162</sup>. Questi autori suggeriscono che l'effetto del trattamento sulla sopravvivenza del paziente venga testato solo dopo la commercializzazione dello stesso, effettuata sulla base di risposta e/o effetto sui sintomi, per non perdere anni potenzialmente utili di attività del farmaco. D'altra parte è noto che gli end-point surrogati non sono validati in oncologia (una risposta parziale potrebbe non migliorare né la sopravvivenza, né la qualità di vita) e che l'impatto sui sintomi di un farmaco antitumorale potrebbe essere determinato dall'effetto-placebo, come evidenziato in alcune revisioni della letteratura<sup>163</sup>.

#### ***4.3.3 Ruolo dell'industria farmaceutica e diffusione dei risultati scientifici in oncologia***

Un aspetto particolare delle implicazioni etiche in ricerca clinica riguarda il ruolo che l'industria farmaceutica ricopre nella produzione scientifica e nella divulgazione dei dati in oncologia. È di comune consapevolezza il fatto che l'industria farmaceutica promuove e conduce la grande maggioranza della ricerca clinica in oncologia.

Questo evento è riconosciuto, ma è innegabile che alcuni aspetti della relazione industria-ricerca meritino attenzione e riflessioni approfondite<sup>155</sup>.

L'indipendenza delle riviste mediche dalle influenze dell'industria è parzialmente garantita dalla richiesta agli autori di dichiarare i conflitti di interessi. Tale trasparenza va allargata alla dichiarazione, da parte delle riviste, delle quote di proprietà e di bilancio attribuibili eventualmente alle aziende farmaceutiche. Il conflitto di interessi in un articolo deve essere dichiarato sistematicamente; gli articoli con risultati negativi dovrebbero essere sottomessi per pubblicazione così come quelli con dati finali positivi. Le conclusioni positive degli studi sponsorizzati dovrebbero essere presentate in modo equilibrato e non enfaticizzate. In sintesi, andrebbero chiarite in modo netto le responsabilità degli sponsor e quelle degli editori, come auspicato nell'editoriale pubblicato nel 2001 dalle maggiori riviste internazionali. Tale articolo riferiva l'impegno dei responsabili delle riviste stesse a non pubblicare lavori in cui lo sponsor avesse la proprietà assoluta dei dati o in cui clausole particolari del protocollo imponessero obblighi circa la decisione unilaterale di pubblicazione dei risultati<sup>164</sup>.

Un altro aspetto riguarda la commistione spesso esistente fra società farmaceutiche ed autorità regolatorie, nel caso in cui appartenenti alle une transitino temporaneamente nelle altre, per poi tornare alle industrie d'origine. Ciò in aggiunta alle forme di pressione esercitate per utilizzare gli end-point surrogati nelle procedure di approvazione per la commercializzazione dei farmaci<sup>155</sup>.

Infine, l'aspetto della comunicazione ai media dei risultati della lotta contro il tumore e la relativa successiva divulgazione, meritano una riflessione ad hoc. Infatti, purtroppo, anche nel mondo oncologico "ufficiale" vi è chi, periodicamente, prima di passare il vaglio della metodologia scientifica, fa giungere ai mass media notizie di apparenti "soluzioni definitive" del problema cancro. Numerosi sono i punti grazie ai quali una voluta ambiguità trasforma una dovuta informazione in uno scoop. Oggetto di questo sono nuovi farmaci ultraselettivi per un singolo tumore (o per un singolo paziente), trattamenti genici in fase precocissima di sperimentazione, nuove modalità di trattamenti extracorporei. Tutti questi possono essere divulgati in modo trionfalistico e acritico, suscitando aspettative irrealistiche, che devono poi essere ridimensionate nel decorso di malattia di circa la metà di tutti i nuovi malati di

cancro. Una corretta informazione dovrebbe far presentare i pur rilevanti progressi in oncologia con realismo e prudenza, nella consapevolezza dell'estrema complessità del problema e della improbabilità di una soluzione in tempi brevi. Un conflitto fra il comune sentire ed eventuali trionfalistici bollettini di vittoria può generare il duplice rischio di un rinforzato deficit di credibilità del mondo oncologico convenzionale e di estemporanee interpretazioni epidemiologiche di dati di mortalità visti e vissuti in modo assai diverso dalle rassicurazioni ufficiali<sup>155</sup>.

In conclusione, sembra opportuno che la comunicazione dei risultati scientifici in oncologia tenga conto di almeno due aspetti. Da una parte, va trasmessa la consapevolezza di una lunga tempistica fra ricerca biologica, sperimentazione clinica e pratica clinica, dall'altra va mantenuta una correttezza di comunicazione che distingua fra "dare informazioni" e "fare notizia"<sup>155</sup>.

La creazione di aspettative irreali contribuisce, infatti, a livello sanitario, alla rincorsa alla tecnologia futile, allo spreco di risorse, al proliferare immotivato della spesa sanitaria, ai viaggi della speranza e ad un ritardo nell'utilizzo di terapie efficaci e/o palliative. A livello sociale ed umano, un'informazione eccessivamente ottimistica può condurre alla rimozione culturale, nella società, del problema della sofferenza e della morte, ed all'aggiunta al percorso di dolore insito nella patologia avanzata, di un plus di sofferenza dovuto alle ambiguità nella relazione medico-paziente<sup>155</sup>.

#### ***4.3.4 I registri informatizzati delle sperimentazioni cliniche***

La complessità dei processi che riguardano l'approvazione, l'esecuzione ed il monitoraggio delle sperimentazioni cliniche rende necessario un serrato controllo "quoad vitam" di ogni studio clinico. La miglior sorveglianza possibile sull'iter di una sperimentazione, al fine di evidenziarne le eventuali criticità, si fonda sulla possibilità di raccogliere in un unico database tutte le informazioni riguardanti il ciclo vitale di un trial, a partire dalla data di emissione del Parere Unico positivo fino alla sua conclusione ed alla sua pubblicazione.

La registrazione delle sperimentazioni cliniche prima del loro inizio in archivi elettronici pubblicamente consultabili non si configura solo come un mezzo di controllo e accertamento puntuale del protocollo di ricerca. Questa pratica innanzitutto permette di diffondere a livello internazionale informazioni sulla ricerca

biomedica in corso in un Paese o in una certa area geografica al fine di evitare la duplicazione degli studi clinici e prevenire il finanziamento di ricerche simili; favorisce il reclutamento dei pazienti nelle sperimentazioni in corso; promuove la comunicazione tra ricercatori e coordina eventuali collaborazioni.

Innanzitutto occorre sottolineare che, solo se pubblicati, i risultati dei trials clinici diventano utili per prendere decisioni in campo clinico.

La *Evidence-Based Medicine* (EBM) o medicina basata sull'evidenza, è un movimento culturale che si è diffuso a livello internazionale a metà degli anni novanta in un momento di crisi dei modelli tradizionali della medicina ed in un contesto in cui la crescita esponenziale dell'informazione biomedica e lo sviluppo delle tecnologie informatiche hanno reso sempre più complicato l'aggiornamento professionale per il singolo medico. Nel 1996 David Sackett, direttore della *Trout Research and Conference Centre Ontario* in Canada, ha, per primo, definito l'EBM "come un approccio alla pratica clinica dove le decisioni cliniche risultano dall'integrazione tra l'esperienza del medico e l'utilizzo coscienzioso, esplicito e giudizioso delle migliori evidenze scientifiche disponibili, mediate dalle preferenze del paziente"<sup>165</sup>. La EBM consiste pertanto in un processo di apprendimento e formazione continui durante il quale l'assistenza al singolo paziente stimola nel medico la ricerca d'informazioni valide, rilevanti ed aggiornate. Sackett e i suoi collaboratori specificano ancora che, prima di prescrivere un farmaco a un paziente, il medico dovrebbe identificare quali sono l'obiettivo intermedio e quello ultimo del trattamento e scegliere quindi la terapia più appropriata, utilizzando sistematicamente tutte le evidenze scientifiche disponibili, integrate sia con la propria esperienza clinica, sia con la valutazione del contesto clinico-assistenziale, comprese le preoccupazioni, preferenze e aspettative del paziente<sup>166</sup>.

Nell'ambito dell'EBM, la completezza della pubblicazione dei risultati delle sperimentazioni cliniche, ovvero la disponibilità di tutte le evidenze realmente disponibili in merito ad un certo intervento sanitario, è la *conditio sine qua non* perché le scelte cliniche, che da esse dipendono, siano le più corrette possibili.

Da alcuni anni, la necessità di registrare le sperimentazioni cliniche è oggetto del dibattito scientifico mondiale già. Nella disputa i principali contendenti sono da

sempre da una parte la comunità scientifica e le riviste mediche internazionali e dall'altra l'industria farmaceutica.

Nell'anno 2000 in seguito ad un'ordinanza del Ministero della Sanità, l'Italia è divenuta il primo paese europeo a dotarsi di un centro collettore centralizzato, informatizzato di tutte le informazioni riguardanti le sperimentazioni cliniche con farmaco: l'**Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali (OsSC)**. Nello stesso anno, negli Stati Uniti, attraverso un atto riformatorio (*Modernization Act*) del pacchetto legge della FDA del 1997, si diede inizio alla realizzazione di un registro delle sperimentazioni cliniche. Il National Institute of Health (NIH) attraverso il suo National Library of Medicine (NLM) e con la partecipazione della stessa FDA e di altri organi competenti, ha sviluppato la **Clinical Trials Data Bank**. Questo è un archivio centralizzato contenente le informazioni correnti sui trials clinici. Esso è aperto ai ricercatori, a tutti i soggetti impiegati a vario titolo nell'assistenza sanitaria ed alla pubblica utenza. Questa banca dati di sperimentazioni cliniche, resa accessibile al pubblico on line il 29 Febbraio 2000, rappresenta la primissima versione del portale **Clinicaltrials.gov**<sup>167,168</sup>.

Il successivo argomento di dibattito consiste nell'obbligatorietà all'inserimento in pubblici archivi delle sperimentazioni cliniche. Nel Settembre 2004 è stato pubblicato un editoriale simultaneamente su tutte le undici riviste mediche affiliate all'*International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)*. In tale articolo, i membri dell'ICMJE hanno proposto una registrazione completa dei trials clinici come soluzione al problema della diffusione selettiva dei risultati ed hanno dichiarato il loro rifiuto a pubblicare i risultati di quelle sperimentazioni non preventivamente registrate in un database pubblico. Essi hanno, inoltre, richiesto l'accessibilità on line dell'archivio e la sua gestione da parte di un'associazione senza fini di lucro che si facesse garante della validità dei dati registrati<sup>169,170</sup>. Il proposito dell'editoriale è stato applicato a ogni trial che ha arruolato i suoi pazienti dopo il 1° Luglio 2005. Al fine di rendere i registri esistenti più omogenei e completi, lo stesso gruppo ha inoltre proposto, nel Maggio 2005, un gruppo minimo standardizzato di venti informazioni fondamentali da raccogliere per ciascuna sperimentazione clinica (numero unico identificativo dello studio; data di registrazione del trial; ID secondario assegnato dallo sponsor o da altre parti interessate; fonte/i di finanziamento; sponsor primario;

sponsor secondario; responsabile al contatto con il pubblico; sperimentatore principale; breve titolo dello studio scelto dal gruppo di ricerca; titolo scientifico ufficiale dello studio; documento di approvazione da parte del CE; condizione clinica in studio; intervento/i clinici: descrizione di tipo e durata; criteri di inclusione e di esclusione dei pazienti; tipo di studio; data stimata di primo arruolamento; dimensione della popolazione in studio; stato di reclutamento; risultato primario che lo studio si pone di valutare; risultati secondari che lo studio si pone di valutare)<sup>169</sup>. Malgrado la richiesta espressa, in un Amendments Act (FDAAA), già nel 2007 dalla Food and Drug Administration, ad un impegno costante nella registrazione dei risultati, la ICMJE non richiede espressamente nella metodologia di archiviazione la registrazione dei risultati sperimentali<sup>169</sup>.

Le direttive proposte nel 2005, appoggiate immediatamente anche dall'Organizzazione mondiale della sanità (OMS), sono state recepite fin da subito dai principali registri internazionali candidati a ricoprire il ruolo di archivio globale delle sperimentazioni cliniche. Tra questi citiamo *ClinicalTrials.gov* e soprattutto l'*International Standard Randomized Register of Clinical Trials Number (ISRCTN)*. A questo va il merito di aver per primo proposto la necessità di un registro pubblico nel quale le sperimentazioni cliniche sono univocamente identificate e obbligatoriamente registrate. Il registro ISRCTN è un semplice sistema numerico per l'identificazione dei trials randomizzati controllati su scala mondiale. Ogni sperimentazione clinica, previa attribuzione di un numero identificativo ISRCTN di otto cifre, è monitorata durante l'intero corso, dal protocollo iniziale alla pubblicazione dei risultati. I dati presenti non sono mai cancellati dal registro, salvo nei casi di duplicazione, in modo che le informazioni sulle sperimentazioni registrate risultano sempre disponibili, anche a distanza di anni dalla conclusione degli studi<sup>171</sup>. Anche l'OMS ha successivamente istituito il suo registro, l'*International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)*. L'attività della ICTRP, nata con il fine ultimo di offrire un sistema di coordinamento dei registri di sperimentazioni cliniche esistenti, è volta ad assicurare una visione completa a livello globale delle attività di ricerca per tutti coloro che sono coinvolti nel processo decisionale di assistenza sanitaria. Nei propositi dell'OMS questo intervento migliorerà la trasparenza della ricerca e rafforzerà la validità ed il valore dell'evidenza scientifica che deriva dalla ricerca<sup>172</sup>.

#### ***4.3.4.1 Clinicaltrials.gov***

**Clinicaltrials.gov** è un portale nato negli Stati Uniti d'America nel 2000 per iniziativa della National Institutes of Health (NIH). Tale Istituzione, attraverso il suo *National Library of Medicine* (NLM), ha sviluppato il sito in collaborazione con la FDA. Il sito stesso è stato creato in risposta ad una crescente preoccupazione della comunità scientifica internazionale riguardante la mancanza di trasparenza nella condotta dei trials clinici. Clinicaltrials.gov è in assoluto la più importante banca dati informatizzata di sperimentazioni cliniche con farmaco e con dispositivo medico<sup>168</sup>. Esso contiene studi clinici su una vastissima gamma di condizioni cliniche, sponsorizzati non solo dal NIH ma anche da altre agenzie federali e dall'industria farmaceutica.

Ad oggi, 10 novembre 2019, questo registro contiene 321.599 sperimentazioni cliniche provenienti da tutti i 50 Stati membri degli USA e da 209 Paesi nel resto del mondo, distinguendosi quindi per la sua completezza oltre che per la sua fruibilità. Nella pagina iniziale del sito, l'utente può leggere una breve descrizione delle caratteristiche generali del portale e delle finalità che il progetto si prefigge. Sempre dalla home page del sito, gli Sponsor e gli Sperimentatori possono consultare una sezione loro dedicata; al suo interno essi hanno libero accesso al *Protocol Registration System* (PRS), attraverso cui possono inserire il protocollo delle sperimentazioni cliniche nel database elettronico. In questa sezione è inoltre reperibile la *Food and Drug Administration Amendments Act* (FDAA), ovvero il più recente riferimento normativo in tema di registrazione di studi clinici.

Clinicaltrials.gov presenta inoltre un articolato sistema di ricerca delle sperimentazioni cliniche, di facile utilizzo. La ricerca può essere variamente impostata come "ricerca base", "ricerca avanzata" (in cui sono disponibili una serie di parametri maggiori per filtrare la ricerca), "ricerca per argomento" e "ricerca per area geografica". Il risultato di una ricerca su Clinicaltrials.gov, ad esempio per condizione clinica d'interesse, consiste nel reperimento di una o più sperimentazioni cliniche, ancora in corso o concluse, che si occupano di studiare quella patologia. Cliccando sul trial di interesse, si può accedere ad un ricco set di dati consistenti nelle caratteristiche principali dello studio clinico (informazioni sul processo,

informazioni descrittive, informazioni sul reclutamento e informazioni amministrative), i suoi risultati e gli studi clinici ad esso correlati<sup>167</sup>.

#### ***4.3.4.2 L'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica e il Portale della Ricerca Clinica sui Farmaci***

Nello scenario nazionale, come già precedentemente ricordato, le sperimentazioni cliniche sono informatizzate e registrate nell'**Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali (OsSC)**, sito attivo dall'anno 2000. Tale sito, creato dall'AIFA per consentire la sorveglianza epidemiologica sulle sperimentazioni cliniche farmacologiche condotte in Italia, si è proposto di esercitare un controllo nel tempo sull'andamento della ricerca clinica con farmaco per evidenziarne gli aspetti peculiari e le inevitabili criticità ed introdurre quindi i necessari correttivi. La base normativa di questo progetto è rappresentata da due testi legislativi. Il Decreto Ministeriale del 25 maggio 2000<sup>173</sup> e, successivamente, l'articolo 11 del Decreto Legislativo n. 211 del 24 giugno 2003<sup>50</sup> hanno reso obbligatoria la registrazione di tutti gli studi clinici con medicinale condotti in Italia all'interno di OsSC.

L'OsSC è principalmente uno strumento tecnico-scientifico che raccoglie, monitora e rielabora i dati delle sperimentazioni cliniche con medicinali e ne divulga le principali caratteristiche in termini aggregati attraverso pubblicazioni periodiche. L'attività editoriale di OsSC si realizza con la redazione e la pubblicazione a cadenza annuale di un rapporto nazionale e di bollettini regionali. Inoltre, sempre con finalità informative, OsSC realizza in collaborazione con le Regioni e le Province autonome, iniziative di formazione nel settore regolatorio rivolte agli operatori coinvolti nella sperimentazione.

La seconda finalità dell'OsSC è l'unificazione e l'armonizzazione delle procedure e delle documentazioni necessarie a iniziare, emendare, concludere e riportare i risultati delle sperimentazioni, rendendo più agevole il dialogo e la collaborazione tra tutti gli attori del settore. In accordo al Decreto Ministeriale del 21 dicembre 2007<sup>174</sup> l'OsSC è diventato lo strumento per la preparazione delle domande di autorizzazione di sperimentazioni cliniche nel formato previsto dalla normativa vigente nell'ambito dell'Unione europea e per la redazione del parere unico in un formato standard per

tutti i Comitati etici chiamati ad esprimersi sulle sperimentazioni. OsSC consente, in questo modo, di preparare le domande per richiedere il parere del Comitato Etico e l'autorizzazione dell'Autorità Competente, di comunicare le decisioni del Comitato Etico o dell'Autorità Competente, di notificare l'avvio, la conclusione e la pubblicazione dei risultati della sperimentazione. Il supporto informativo dell'OsSC è costituito da registri informatizzati estremamente sicuri, per quanto riguarda la riservatezza dei dati in essi contenuti, e predisposti in modo da essere compilati e consultati per via telematica. Il registro relativo alle sperimentazioni cliniche è stato per molti anni ad uso esclusivo degli utenti accreditati. Tuttavia, a partire dal 1° dicembre 2005, esso è stato reso accessibile al pubblico limitatamente per alcune informazioni specifiche<sup>175</sup>.

Infine, con la finalità di aprire ad una più vasta platea le informazioni contenute in OsSC e attingendo dati da questo registro rivolto sostanzialmente agli operatori del settore, è nato il 21 dicembre 2010 il **Portale della Ricerca Clinica sui Farmaci (PRC)** dell'AIFA. Il PRC è una fonte d'informazione pubblica sulle sperimentazioni cliniche dei medicinali condotte in Italia, sulle normative ed i principi etici che regolano la ricerca, sulle iniziative in materia di sperimentazione promosse dall'AIFA. Pensato più per i pazienti e più genericamente per i cittadini, PRC si pone l'ambizioso obiettivo d'incrementare la trasparenza e promuovere ad ampio raggio la conoscenza sulla ricerca clinica farmacologica. Dalla pagina iniziale del sito (figura 4) ogni utente può, in modo analogo a quanto visto per *Clinicaltrials.gov*, accedere liberamente a un significativo pool d'informazioni e a un'articolata sezione di ricerca. L'area deputata alla ricerca permette di visualizzare i registri dei Comitati Etici, dei Centri e dei Laboratori privati, delle CRO autocertificate e di consultare i dati dei protocolli delle sperimentazioni cliniche in Italia dal 1° maggio 2004 a oggi. Una volta individuata la sperimentazione d'interesse se ne visualizzano i dati principali in formato tabellare. È bene sottolineare che, per quanto estremamente dettagliate, le informazioni che il cittadino può ottenere con la ricerca su PRC non sono comunque sovrapponibili a quelle visualizzabili dai soggetti accreditati. Tale aspetto segna una sostanziale differenza tra questo database elettronico e *Clinicaltrials.gov* dove tutti gli utenti possono consultare gli stessi dati.

In conclusione il PRC rappresenta uno strumento elettronico di libero accesso, costituito grazie ai dati provenienti dal registro OsSC, attraverso il quale gli operatori del settore possono garantire una maggiore trasparenza nell'ambito della sperimentazione clinica. Tale registro, pur non rendendo pubblici tutti i dati raccolti, è in grado di offrire agli interessati una selezione significativa d'informazioni sulle sperimentazioni cliniche con medicinali che hanno luogo in Italia<sup>175,176,177</sup>.

#### **4.4 LA “PATOLOGIA” DELLA RICERCA CLINICA: I BIAS DI PUBBLICAZIONE DELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE**

Nel corso dell'ultimo decennio, il dibattito all'interno della comunità scientifica internazionale sui fattori che contribuiscono a minacciare l'integrità della ricerca scientifica e sulle modalità per prevenirne o ridurne l'incidenza ha subito un notevole incremento.

Dalla metà degli anni Novanta ad oggi, abbiamo assistito ad una vertiginosa espansione del fenomeno culturale della *Evidence-Based Medicine* (EBM) in ogni campo e ad ogni livello dell'assistenza sanitaria<sup>165</sup>. A causa della rapida e trasversale diffusione di tale approccio alla pratica clinica, si è puntata la massima l'attenzione sull'oggetto “*evidence*” al fine di identificarne gli aspetti critici. Questo ha consentito di evidenziare numerose problematiche che gettano ombre sulla qualità della ricerca scientifica ed inficiano l'essenza stessa della Medicina Basata sulle Evidenze, facendo aleggiare lo spettro della cosiddetta **Evidence-B(i)ased Medicine**<sup>178</sup>.

Partendo da quanto già discusso nei paragrafi precedenti, appare necessario fare ora riferimento agli errori sistematici, in inglese *bias*, che riguardano la fase di pubblicazione o, in senso più ampio, di diffusione dei risultati di una sperimentazione clinica.

##### ***4.4.1 I bias di pubblicazione***

Il **bias di pubblicazione** è definito come una tendenza, da parte degli sperimentatori, dei revisori e degli editori, di considerare o accettare manoscritti da pubblicare, in base all'orientamento o alla forza delle loro conclusioni<sup>179,180,181</sup>.

Le conclusioni desunte da un team di ricerca al termine di un trial clinico sono comunemente classificate, da un punto di vista statistico, in significative e non

significative. Secondo la valutazione degli sperimentatori, e quindi con una buona dose di soggettività, i risultati degli studi possono essere altresì definiti come positivi o negativi, graditi o sgraditi, considerevoli o irrilevanti. È intuitivo comprendere che tutto ciò che è passibile del giudizio soggettivo presenta un certo margine d'inaffidabilità. Ad esempio due diversi ricercatori possono ritenere il medesimo risultato sperimentale positivo, negativo o indifferente in base alle attese e alle differenti capacità analitiche dei dati ottenuti.

Relativamente poi allo *status* di pubblicazione, la diffusione dei dati di una sperimentazione clinica può avvenire in vari formati come la pubblicazione completa in riviste scientifiche, la presentazione in conferenze, la citazione all'interno di capitoli di libri etc. Un aspetto peculiare della pubblicazione in ambito scientifico è rappresentato, soprattutto all'interno dei database informatizzati, dagli abstracts ovvero sintesi di articoli o atti congressuali. Da quanto sopra descritto, emerge chiaramente che “la pubblicazione non è un evento dicotomico, ma continuo”<sup>182</sup>. Gli studi, i cui risultati vengono interamente pubblicati in una rivista scientifica, sono universalmente riconosciuti come pubblicati. Al contrario, quando il format di pubblicazione è un altro, si lascia spazio alla libera interpretazione e le sperimentazioni possono essere considerate come pubblicate o non pubblicate in base a criteri soggettivi.

A tal proposito nel 2000 un report sui bias di pubblicazione prodotto dall'*Health Technology Assessment* (HTA), che produce informazioni sulla qualità della ricerca, ha introdotto il termine “*profilo di disseminazione*” per descrivere il vario grado di accessibilità dei risultati della ricerca da parte degli utenti. Il profilo di disseminazione ha uno spettro molto ampio che va dalla completa inaccessibilità dei risultati sperimentali alla loro facile reperibilità a seconda di dove, quando ed in quale formato gli studi clinici sono pubblicati.

Si parla pertanto di “**bias di disseminazione**” quando il profilo di disseminazione di un trial clinico è determinato dai suoi risultati. Il termine “bias di disseminazione” può essere usato in maniera onnicomprensiva riunendo al suo interno il bias di pubblicazione e altri errori sistematici di pubblicazione correlati a tipo (*location bias*), lingua di pubblicazione (*language bias*), duplicazione del numero delle pubblicazioni (*multiple reporting bias*). La peculiarità del termine “bias di

disseminazione” consente di evitare la necessità di definire in maniera univoca lo *status* di pubblicazione ed è più direttamente correlato all’accessibilità dei risultati piuttosto che al concetto di pubblicazione in senso stretto. Per tali ragioni il termine bias di disseminazione può rimpiazzare l’ampio utilizzo del termine bias di pubblicazione. Nel presente elaborato, i due termini sono utilizzati come sinonimi, dando la preferenza al secondo perché più intuitivamente comprensibile e più largamente condiviso. Al di là della disquisizione terminologica, il termine bias di pubblicazione suggerisce che le caratteristiche dei risultati degli studi pubblicati possono essere sistematicamente diverse dai risultati degli studi non pubblicati<sup>179</sup>.

Il bias di pubblicazione è un errore sistematico che esprime come una chiara tendenza ad una più frequente pubblicazione degli studi con risultati positivi rispetto quelli con risultati negativi.

Le conseguenze dei bias di pubblicazione possono essere variegata. Lo scenario peggiore è che un intervento in realtà nocivo venga dichiarato efficace, con la possibilità di recare seri danni. Se invece ad un intervento inefficace viene falsamente attribuito un effetto terapeutico, gli individui che ne fruiscono sono danneggiati perché si nega loro la possibilità di venir curati con trattamenti veramente efficaci. Inoltre, gli interventi terapeutici possono essere sovrastimati nella loro efficacia a causa dei bias di pubblicazione. Quando tale evento si realizza è ragionevole attendersi un largo impiego di tali interventi terapeutici a scapito di trattamenti consolidati con un inutile incremento della spesa sanitaria. La mancata pubblicazione degli esiti di uno studio clinico può altresì configurare un danno a carico di soggetti che saranno arruolati in ricerche future. Un esempio classico riguarda la mancata pubblicazione dei risultati negativi di uno studio. Ad anni di distanza un nuovo team di sperimentatori, non trovando evidenze negative in letteratura, potrebbe ripetere la stessa ricerca in altri pazienti, recando loro danni inutili ed evitabili, comportando uno spreco di risorse sia umane che economiche.

Le ragioni delle altalenanti sorti della divulgazione dei risultati degli studi clinici sono addebitabili, con peso diverso, a tutte le figure coinvolte nel processo della ricerca<sup>183</sup>. Gli Sponsor commerciali, i maggiori promotori e finanziatori della ricerca biomedica, pianificano e gestiscono le sperimentazioni cliniche per lo più in previsione di un loro tornaconto economico. Questo comporta che spesso i risultati

negativi sono insabbiati e non pubblicati o, nel peggiore dei casi, manipolati e corretti. Gli Sponsor no profit possono, invece, avere difficoltà di tipo logistico o professionale connesse con la mancanza di un apparato organizzativo di supporto. Questo, unitamente alla carenza di mezzi economici, può determinare una precoce sospensione dell'iter di ricerca e quindi anche di pubblicazione. Gli Sperimentatori, d'altro canto, spesso non svolgono un ruolo sufficientemente attivo nel promuovere la diffusione dei risultati degli studi clinici che conducono. Questo evento è conseguente alla difficoltà di conciliare contemporaneamente la gestione di più trials. Per tali motivazioni, gli sperimentatori sono indotti a privilegiare quelli più promettenti e a praticare una frettolosa valutazione dei primi risultati sperimentali ottenuti. Questi sono valutati di scarsa importanza e quindi per definizione non degni di essere pubblicati. Nell'ambito del processo di pubblicazione, gli editori di riviste scientifiche sono maggiormente interessati a divulgare i risultati di sperimentazioni cliniche che, avendo un grande impatto presso la comunità scientifica, aumentino il numero di citazioni della loro rivista. Anche in questo caso i risultati positivi sembrano ricevere una maggiore attenzione. Infine, i Comitati Etici, in virtù del loro osservatorio privilegiato, dovrebbero esigere con maggior incisività la pubblicazione dei risultati delle sperimentazioni cliniche che hanno approvato<sup>184,185</sup>.

L'intero processo di ricerca non può però prescindere dal termine ultimo di ogni sperimentazione: il pubblico degli utenti. La pubblicazione dei risultati della ricerca biomedica si impone come un vero e proprio imperativo etico nei confronti della comunità<sup>182</sup>. L'opinione pubblica deve richiedere con insistenza al sistema di ricerca una maggiore trasparenza in termini di migliore accessibilità ai dati sull'intero iter di ogni sperimentazione.

In conclusione i registri rappresentano uno strumento utile per la diffusione di informazioni sulla sperimentazione clinica. Se le informazioni riguardanti le sperimentazioni prima del loro inizio sono molte e ben dettagliate, quelle riguardanti i risultati dello studio, risultano essere ancora scarsamente utilizzate come mezzo per la loro diffusione. Infatti, è notevole la disomogeneità con cui, i promotori mettono a disposizione i risultati ottenuti. Emerge, ad esempio, che per le sperimentazioni profit è più probabile poter rintracciare il riferimento ad una pubblicazione rispetto a quanto non accada per le sperimentazioni non profit.

Considerando congiuntamente tutti gli elementi sopra discussi, si conclude che i registri di sperimentazioni cliniche, come strumento per la diffusione dei risultati, sono migliorabili. Quello dei bias di pubblicazione è, infatti, un fenomeno composito e complesso, riconosciuto da anni come problema da parte della comunità scientifica, che ha recentemente trovato maggior spazio come oggetto di dibattito, ma che stenta ancora a trovare adeguate soluzioni.

## **CAPITOLO 5**

### **CONSIDERAZIONI ETICHE SULLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE**

La conduzione di ogni trial clinico è caratterizzata da una duplice complessità che da un lato impone la conduzione di uno studio scientificamente rigoroso, dall'altro richiede una notevole capacità di gestione dei pazienti che scelgono volontariamente di prendere parte alla sperimentazione.

La riflessione sull'etica della ricerca scientifica da sempre pone al centro del dibattito il conflitto tra il rapido avanzamento del progresso scientifico e la tutela dei singoli individui. Infatti, in ogni studio clinico può esistere una contrapposizione tra etica del beneficio collettivo ed etica del beneficio individuale. Ogni sperimentazione clinica deve, pertanto, raggiungere un equilibrio tra etica individuale e collettiva, in modo da rispettare i diritti del singolo paziente nel conseguimento e nella salvaguardia della validità scientifica che la ricerca si propone.

#### **5.1 SPERIMENTAZIONE CLINICA IN ONCOLOGIA: ASPETTI GENERALI DI ETICA**

I "trials" clinici servono a identificare i trattamenti più sicuri ed efficaci nella cura delle malattie per fornire alla comunità scientifica indicazioni pratiche da adottare nella pratica clinica. Un problema di etica fondamentale nella conduzione dei trial clinici è il rischio che le persone che vi partecipano siano soltanto un mezzo per sviluppare conoscenze che serviranno nella cura di altri malati<sup>132</sup>.

Sebbene i partecipanti possono beneficiare dei risultati di una ricerca, non tutti e non sempre traggono necessariamente un beneficio immediato e diretto dalla partecipazione. Il principio del rispetto per la persona richiede che gli individui arruolati siano trattati sempre come fine e mai usati come mezzi<sup>186</sup>.

Pertanto, ogni sperimentazione solleva problemi etici. Alcuni interrogativi sono comuni a tutte le sperimentazioni, mentre altri variano a seconda del tipo di ricerca.

Gli interrogativi ricorrenti consistono:

- nella legittimità del livello di rischio a cui viene esposto un soggetto partecipante ad una sperimentazione;
- nelle tutele che devono essere adottate con i gruppi vulnerabili;
- nella valutazione di un potenziale beneficio sociale che può derivare da una sperimentazione, in termini di conoscenza, rispetto ai danni o ai disagi che possono subire i soggetti che vi partecipano;
- nelle informazioni che devono essere indicate nel consenso informato.

I codici e le dichiarazioni di etica aiutano a stabilire quando e come è possibile condurre una ricerca con esseri umani. Il Codice di Norimberga, la Dichiarazione di Helsinki, il Belmont Report, tutti già ampiamente citati in questo elaborato, unitamente agli altri codici e alle normative nazionali ed internazionali offrono un riferimento importante agli sperimentatori per agire nel rispetto dei diritti dei partecipanti e nella tutela del Loro benessere<sup>187</sup>. Riferimenti ineludibili sono anche le normative nazionali sull'argomento.

Una sintesi di questi codici suggerisce che la ricerca clinica deve soddisfare diversi criteri<sup>188</sup> qui di seguito elencati.

- 1) **Valore:** la ricerca clinica deve essere valida, nel senso che deve valutare un intervento diagnostico o terapeutico che potrà portare a miglioramenti nella salute o nel benessere delle persone; solo se ci si attende che si possano acquisire informazioni utili, in positivo o in negativo, si potrà giustificare l'esposizione dei partecipanti ai rischi della ricerca.
- 2) **Validità scientifica:** la ricerca deve essere condotta secondo criteri metodologici rigorosi. Per essere scientificamente valido un protocollo di ricerca deve avere un obiettivo scientifico chiaro; deve essere disegnato usando principi accettati, metodi e tecniche affidabili; deve avere una potenza sufficiente per testare gli obiettivi; deve prevedere un piano plausibile per l'analisi dei risultati. Inoltre, lo studio proposto deve essere fattibile.
- 3) **Equa selezione dei soggetti:** i criteri di inclusione e di esclusione devono dipendere dagli obiettivi scientifici dello studio e non da altri fattori. Nessuno dovrebbe essere escluso dall'opportunità di partecipare a un trial clinico se non esiste una buona ragione scientifica o di suscettibilità al rischio che giustifichi una

sua esclusione. Tuttavia, i soggetti che rischiano più di altri di subire un danno non dovrebbero essere coinvolti.

- 4) **Rapporto favorevole tra rischi e benefici:** la ricerca clinica può essere giustificata solo se, in accordo con gli obiettivi scientifici dello studio e gli standard della pratica clinica, si rispettano tre condizioni, ovvero i rischi per i partecipanti sono resi minimi, i potenziali benefici sono resi massimi, e i potenziali benefici sono proporzionali ai rischi o li superano.
- 5) **Revisione indipendente da parte di un comitato etico (CE):** la revisione di uno studio da parte di un CE garantisce che il trial sia ben disegnato e che il rapporto tra rischi e benefici sia favorevole.
- 6) **Consenso informato:** il consenso informato serve ad informare i potenziali partecipanti che possono partecipare liberamente alla sperimentazione, se questa è in linea con i loro valori, interessi e preferenze. Per esprimere un consenso informato, le persone devono essere informate degli obiettivi, metodi, rischi e benefici della ricerca e delle sue alternative; devono comprendere le informazioni ricevute e le loro conseguenze per la propria situazione clinica; devono poter scegliere volontariamente e liberamente se partecipare. Il consenso informato merita particolare attenzione quando la ricerca coinvolge popolazioni cosiddette vulnerabili, come gli adulti incapaci e i bambini.
- 7) **Rispetto per i partecipanti attuali o potenziali:** il rispetto per le persone che partecipano alla ricerca richiede cautele aggiuntive consistenti nel rispetto per la confidenzialità dei dati, nel diritto di ritirarsi dallo studio, nell'aggiornamento del paziente sulle nuove informazioni disponibili nel monitoraggio degli eventi avversi.

## **5.2 CLINICAL EQUIPOISE**

### ***5.2.1 Clinical equipoise: storia e definizioni***

Durante gli anni '80 alcuni filosofi interessati all'etica della ricerca identificarono una tensione tra l'obbligo del medico di offrire le cure più adatte ai loro pazienti (il cosiddetto "*obbligo terapeutico*") e la necessità di offrire loro altri trattamenti nel contesto dei trial clinici<sup>132</sup>.

Il termine *equipoise* fu coniato successivamente da Charles Fried per descrivere una condizione eticamente necessaria alla conduzione di un RCT. Il medico ricercatore deve essere indifferente al valore terapeutico dei trattamenti sperimentali e di controllo valutati in un trial<sup>189</sup>. Tuttavia, questo modo di intendere l'*equipoise* è riferito al solo giudizio del clinico e si presta facilmente a critiche. L'*equipoise* individuale, infatti, tende ad essere eccezionalmente instabile. L'opinione del singolo medico può cambiare ad ogni caso di successo di un singolo paziente o secondo gli eventi avversi sperimentati da un altro paziente.

La formulazione più nota di *equipoise* è stata proposta nel 1987 da Benjamin Freedman. Egli formulò il concetto di *clinical equipoise* (o *equipoise* collettiva), secondo cui un RCT è accettabile sotto il profilo dell'etica fin quando la comunità scientifica non abbia raggiunto un consenso sul miglior trattamento per una determinata condizione, riconoscendo che "la medicina è un fatto sociale piuttosto che individuale"<sup>190</sup>.

Se la *equipoise* clinica è soddisfatta, i pazienti arruolati in un trial clinico avranno la garanzia di non essere assegnati ad un trattamento riconosciuto come inferiore. In un articolo successivo Freedman affermò anche che la *equipoise* "*affonda le radici nella natura normativa della pratica clinica, ovvero nell'idea che il paziente deve potersi aspettare un trattamento appropriato dal proprio medico - aspettativa che non può essere sacrificata alla curiosità scientifica*"<sup>191</sup>.

La ricerca clinica dunque serve a convincere la comunità dei medici, e non il singolo medico individualmente, su quale terapia sia più sicura ed efficace in una data condizione.

L'*equipoise* include due principi qui di seguito riportati.

- 1) l'esistenza di una onesta ipotesi nulla sul trattamento migliore per una data condizione;
- 2) i partecipanti non devono ricevere un trattamento inferiore a quello altrimenti disponibile nella normale pratica clinica.

Secondo l'argomento dell'*equipoise*, un RCT che esponga i soggetti partecipanti a interventi prevedibilmente inferiori non è accettabile dal punto di vista dell'etica e il medico che vi contribuisce viene meno al proprio dovere di offrire al proprio paziente il miglior trattamento disponibile.

Al termine equipoise sono state date anche altre definizioni. Dal punto di vista di un paziente ad esempio si può distinguere tra equipoise “*assoluta*” ed “*effettiva*” che sono entrambe forme di equipoise individuale<sup>192</sup>. L’equipoise “assoluta” rappresenta il punto in cui tra due o più trattamenti non esistono differenze, e dal punto di vista del clinico i trattamenti sono ugualmente sicuri ed efficaci. La equipoise “effettiva” considera i valori e i bisogni del paziente sulla probabilità di verificarsi dei risultati nelle diverse opzioni terapeutiche.

### **5.2.2 Critiche al concetto di equipoise**

L’equipoise è considerata un pilastro dell’etica della sperimentazione poiché permette di preservare l’idea di “*orientamento terapeutico*” della ricerca. L’affermazione più chiara e influente di “orientamento terapeutico della ricerca” si trova probabilmente nella dichiarazione di Helsinki. L’articolo 2 della Dichiarazione afferma infatti che “*È dovere del medico promuovere e salvaguardare la salute delle persone*”<sup>17</sup>. L’articolo 3 inoltre afferma che la Dichiarazione di Ginevra dell’Associazione Medica Mondiale impegna il medico con le parole: “*la salute del mio paziente sarà la mia prima preoccupazione*”<sup>17</sup>.

L’idea che sia possibile condurre un RCT senza sacrificare l’obbligo terapeutico del medico si fonda sulla cosiddetta “**posizione della similarità**”, ovvero sull’idea che i principi e i valori etici di riferimento per la conduzione di trials clinici sono gli stessi che ispirano l’etica clinica<sup>193</sup>.

La sperimentazione clinica di fatto ha alcuni elementi comuni con le cure mediche. Tuttavia, esistono differenze importanti tra cura e ricerca.

In un contesto di cura il medico valuta ogni caso individualmente, può decidere il farmaco e la dose da somministrare al paziente, può decidere di cambiare trattamento o di aggiungere un nuovo trattamento ad ogni singolo paziente. In un contesto di ricerca, queste variazioni comprometterebbero il disegno sperimentale dello studio e la validità e generalizzabilità dei risultati. Quando i pazienti sono randomizzati a un trattamento o ad un altro e sono trattati in accordo a protocolli relativamente inflessibili, l’attività è molto diversa dalla normale pratica clinica. Il paziente e il medico sperimentatore spesso ignorano se il trattamento assegnato sia sperimentale o di controllo, o se sia addirittura un placebo. Spesso i trial prevedono esami

diagnostici aggiuntivi per misurare i risultati dell'intervento, senza un beneficio reale per i partecipanti. Inoltre, gli RCT possono contenere una fase di sospensione dei farmaci in uso (*washout*) prima della randomizzazione, per evitare di confondere gli effetti del trattamento in studio con quelli del farmaco ricevuto dal paziente prima del trial. Tutti questi aspetti del disegno di ricerca possono promuovere la validità scientifica di uno studio ma comportano rischi per i partecipanti senza dare la garanzia di un beneficio<sup>132</sup>.

Per tutti questi motivi la equipoise clinica come giustificazione degli RCT è stata fortemente criticata. S. Hellman e D.S. Hellman ad esempio hanno affermato che medico e paziente hanno intuizioni, idee e sentimenti sugli interventi migliori per il paziente, e che il medico non dovrebbe accettare di assegnare casualmente i pazienti a un trattamento invece che a un altro, poiché mancherebbe di difendere gli interessi del singolo paziente<sup>194</sup>. Tuttavia, se la differenza di merito degli interventi non è nota, ogni intervento può essere ugualmente utile per il paziente, almeno fin quando le evidenze non indicano un intervento migliore dell'altro.

Un'altra obiezione al concetto di equipoise clinica, è quella formulata da Miller e colleghi secondo cui il concetto di equipoise porta a confondere l'etica della ricerca con l'etica dell'assistenza. Obiettivo fondamentale della ricerca infatti non sarebbe dare cure ottimali al singolo paziente, ma generare conoscenze generalizzabili da usare nella cura dei pazienti futuri. Per Miller dunque l'equipoise e la "posizione della similarità", ovvero l'idea che attività clinica e ricerca siano basate sugli stessi principi, danno luogo a un fraintendimento terapeutico<sup>193</sup>.

La "**posizione della differenza**" afferma, invece, che l'etica dei trial clinici parta dal presupposto che ricerca e assistenza sono due attività distinte, governate da principi etici diversi. Essa critica le idee di equipoise e di orientamento terapeutico della ricerca poiché queste imporrebbero limiti al disegno e alla conduzione dello studio. In particolare, l'equipoise esclude la possibilità di condurre trial controllati con placebo quando per la condizione in esame esistono trattamenti di comprovata efficacia. Questa conclusione limita la qualità della ricerca scientifica promovendo l'uso di studi con un disegno metodologicamente inferiore. Inoltre, il principio dell'equipoise imporrebbe ai ricercatori di interrompere prematuramente gli studi, poiché l'approccio terapeutico richiede di interrompere il trial quando i dati di

efficacia suggeriscono che un trattamento sia superiore all'altro<sup>195</sup>. Dunque, secondo la posizione della differenza, la riflessione etica non dovrebbe partire dagli obblighi terapeutici del medico ricercatore, quanto dal livello di rischio a cui sono esposti i soggetti e dall'importanza di ottenere ulteriori informazioni scientifiche.

Nonostante le diverse obiezioni, l'equipoise rimane il principio maggiormente accettato per giustificare l'etica dei trial randomizzati e controllati.

### **5.2.3 Partecipare ad un trial: non solo vantaggi**

L'opinione che partecipando ad un trial clinico il paziente oncologico può ricevere un trattamento migliore è abbastanza diffusa. Le stesse organizzazioni professionali talvolta hanno fatto propria questa pretesa. La Federazione Americana delle Società di Oncologia Clinica ad esempio ha affermato in un documento che: *“Il trattamento in un trial clinico spesso offre la migliore opzione terapeutica per il malato oncologico”*<sup>196</sup>. Affermazioni di questo tipo suggeriscono che i trials non sono solo mezzi per migliorare i trattamenti dei pazienti futuri, ma consentono di offrire un trattamento migliore anche ai pazienti attuali<sup>197</sup>. Tuttavia è noto che, soprattutto nei trial di fase I, le possibilità per il paziente di ricevere un beneficio dalla partecipazione sono piuttosto limitate a fronte di rischi di possibili effetti tossici, soprattutto tra i pazienti che ricevono le dosi più elevate.

Idealmente, l'affermazione che i trial offrono una migliore opzione terapeutica dovrebbe basarsi sulla prova che i pazienti che partecipano ai trials ottengono benefici di salute migliori dei pazienti trattati con cure standard.

In effetti esistono diversi motivi per cui la partecipazione a un trial potrebbe conferire vantaggi ai malati. Innanzitutto, dal momento che la ricerca è più regolata rispetto alla pratica clinica, è più probabile che nella ricerca avvengano meno violazioni etiche. Inoltre, esistono cinque possibili motivi per cui la partecipazione ad un trial potrebbe risultare in benefici<sup>198</sup>:

1. Gli effetti positivi potrebbero dipendere dal trattamento sperimentale, nel caso sia migliore delle terapie standard. Va tuttavia notato che se i trattamenti sperimentali negli RCT risultassero superiori a quelli standard, questo solleverebbe dubbi sul rispetto del principio dell'equipoise nella loro conduzione.

2. Potrebbero esistere effetti positivi collegati alla partecipazione. Un “*effetto partecipazione*” si verificherebbe se i partecipanti del gruppo di controllo in un RCT avessero *outcomes* di salute superiori ai pazienti non arruolati in un trial. Questi effetti possono suddividersi in quattro tipi:

- effetto protocollo (il modo in cui sono somministrati i trattamenti);
- effetto assistenza (aspetti secondari dell’assistenza, come una migliore assistenza infermieristica);
- effetto Hawthorne (cambiamenti nel comportamento di pazienti e medici per il fatto di essere sotto osservazione);
- effetto placebo (benefici psicologici della partecipazione).

Evidentemente, gli effetti del trattamento sperimentale e gli effetti della partecipazione possono coesistere all’interno dello stesso trial.

Ad oggi sono stati realizzati pochi tentativi di stimare l’esistenza di un “*effetto trial*”. Due review hanno provato a confrontare gli esiti di salute di pazienti oncologici trattati all’interno di trial clinici con gli esiti di “controlli” (pazienti a cui era stato proposto di entrare nei trial e avevano rifiutato e pazienti con la stessa condizione medica cui non era stato offerto di partecipare)<sup>197,198</sup>. In entrambe le review i partecipanti ai trial non hanno mostrato esiti significativamente migliori rispetto ai non partecipanti. Dunque, fino a quando l’esistenza di un “*effetto trial*” non è supportata da evidenze migliori, ai pazienti non andrebbe dato il messaggio che all’interno dei trials si è curati meglio. Sarebbe importante invece estendere alcune caratteristiche dei trials (es. il monitoraggio più assiduo dei partecipanti) a tutti gli ambiti della pratica clinica<sup>132</sup>.

Molte critiche sollevate al concetto di equipoise rimandano al problema più generale delle differenze di trattamento in contesti di ricerca e di cura, o dell’idea che “i metodi della scienza inibiscono l’applicazione di cure personalizzate”<sup>199</sup>.

In generale si raccomanda che gli sperimentatori conducano trials solo quando il farmaco sperimentale sia in situazione di equipoise con i trattamenti disponibili nella pratica clinica e allo stesso tempo che si impegnino a disegnare studi che permettano di massimizzare il beneficio terapeutico dei soggetti arruolati<sup>132</sup>.

### 5.3 TRIAL DI NON INFERIORITÀ: CONSIDERAZIONI ETICHE

Nella sperimentazione dei farmaci possono essere impiegati diversi disegni dello studio. A seconda del disegno pianificato si parla di studi di superiorità, di non inferiorità o di equivalenza.

Scopo di uno studio di superiorità è dimostrare che il nuovo trattamento sia superiore a quello di confronto, attraverso la formulazione di due ipotesi: l'**ipotesi nulla** della non differenza tra i due interventi testati, e quella **alternativa** di superiorità del nuovo trattamento. Nella formulazione delle due ipotesi viene stabilita una differenza ( $\Delta$ ) tra i due interventi, rilevante dal punto di vista clinico, che, se dimostrata, implica la superiorità del nuovo trattamento<sup>132</sup>.

Obiettivo degli studi di non inferiorità è dimostrare che un nuovo trattamento non è peggiore rispetto a quello di confronto, stabilendo a priori una differenza limite ( $-\Delta - 0$ ), che si può considerare irrilevante dal punto di vista clinico e che permette di considerare il nuovo intervento non inferiore rispetto a quello di confronto. Il farmaco sperimentale di cui si verifichi la non-inferiorità può in realtà essere meno efficace o meno sicuro, ma non tanto da essere riconosciuto come tale<sup>200</sup>.

La letteratura scientifica riporta un considerevole aumento degli RCT con disegno di “non inferiorità” nel corso dell’ultimo decennio. L’aumento ha una rilevanza etica e ciò ha portato ad un incremento del dibattito su questo tema e il Comitato Nazionale per la Bioetica (CNB) ha pubblicato un documento a riguardo<sup>201</sup>.

#### 5.3.1 Pro e contro degli studi di non inferiorità

Secondo Stuart Pocock, il vantaggio più importante dei trials di non inferiorità deriva dalla considerazione che sarebbe eticamente inaccettabile procedere con un placebo nel gruppo di controllo nella valutazione di un nuovo trattamento per una condizione quando esiste una chiara evidenza di efficacia del trattamento standard già esistente<sup>202</sup>.

Oltre a tali motivazioni di carattere generale, esistono diverse circostanze in cui può sembrare utile condurre uno studio di non inferiorità. Queste sono qui di seguito elencate.

- 1) Il caso più semplice è quando si vuole dimostrare (se possibile) se un nuovo farmaco ha la stessa efficacia di un farmaco già esistente. In questo caso la

sperimentazione può portare allo sviluppo di un farmaco cosiddetto “*me too*”, allargando il ventaglio di opzioni terapeutiche per una patologia, ma senza portare ad un miglioramento sostanziale nelle cure. Lo sviluppo di nuovi farmaci all’interno di una stessa classe terapeutica andrebbe a vantaggio dei pazienti resistenti o intolleranti ai farmaci attualmente disponibili.

- 2) Il nuovo farmaco potrebbe avere meno effetti collaterali di quello già in uso.
- 3) Il nuovo farmaco potrebbe avere caratteristiche che facilitano il rispetto del trattamento (*compliance*) da parte del paziente.
- 4) Il farmaco potrebbe essere più economico di quelli già in uso.

Le motivazioni riportate potrebbero essere tutte valide e importanti ma, come sottolineato dal CNB, sono facilmente criticabili<sup>201</sup>.

Se si vuole sviluppare un nuovo farmaco da destinare ai pazienti che non rispondono ai trattamenti standard, perché non verificare la sua superiorità in questo sottogruppo di pazienti? In altre parole, dopo aver selezionato i pazienti resistenti, si dovrebbe valutare il nuovo farmaco solo su questi e non eseguire uno studio di non-inferiorità. Per quanto riguarda la seconda motivazione, in linea generale gli RCT non hanno la potenza statistica per osservare un differente profilo di tossicità. Nel caso in cui ciò fosse possibile, lo studio non sarebbe più di “non-inferiorità” ma diventerebbe di superiorità rispetto alla sicurezza. Anche la migliore facilità di assunzione di un farmaco richiederebbe un disegno di superiorità poiché migliorando la *compliance* anche il risultato clinico dovrebbe essere migliore. Infine, l’evenienza di rendere disponibile un farmaco possibilmente inferiore dal punto di vista terapeutico a un prezzo inferiore sarebbe eticamente difficile da accettare<sup>201</sup>.

Secondo il CNB, il motivo per cui si eseguono sempre più spesso trial di non inferiorità è legato al minor rischio insito nella dimostrazione della non-inferiorità di nuovi prodotti rispetto a quello intrinseco per stabilire la loro superiorità. Questo tipo di studio trova i consensi dell’industria farmaceutica. Se il test di superiorità fallisce, ne deriva un danno di immagine, anche se quel risultato in realtà può fornire utili informazioni a medici e pazienti. Gli studi di non-inferiorità mirano invece a non riconoscere possibili differenze (che potrebbero inibire al nuovo prodotto l’accesso al mercato) piuttosto che evidenziarle (in modo da definire meglio il cosiddetto *place in therapy* del nuovo prodotto)<sup>201</sup>.

### 5.3.2 *Conseguenze etiche degli studi di non inferiorità*

Una obiezione agli studi di non-inferiorità riguarda la giustificazione etica della ricerca, ovvero il riconoscimento della sua qualità scientifica.

Il problema principale con gli studi di non inferiorità consiste nell'osservazione che se essi sono disegnati e condotti in modo inadeguato, aumentano notevolmente il rischio di errori del tipo I, cioè di risultati falsi positivi, portando all'adozione di trattamenti non efficaci. Il rischio poi è che il farmaco considerato "non inferiore" venga in seguito utilizzato come standard per un altro studio di non inferiorità, minando in questo modo i progressi raggiunti dalla medicina. È possibile che questi passaggi permettano l'autorizzazione di farmaci che alla fine non sono più distinguibili dal placebo, un fenomeno noto con il termine di *bio-creep*<sup>203</sup>.

Oltre ai limiti metodologici dei trials di non inferiorità e alle loro conseguenze per l'efficacia dei trattamenti disponibili sul mercato, questi studi pongono problemi etici anche nel rapporto tra medico sperimentatore e paziente.

Da parte del paziente, gli studi di non-inferiorità premiano, infatti, una condotta poco rigorosa. Infatti quanto minore è la *compliance* e maggiore l'abbandono dello studio da parte dei pazienti, tanto più aumenta la variabilità e quindi la possibilità di dimostrare la non inferiorità<sup>204</sup>.

Da parte del medico questi studi possono creare un "conflitto di lealtà" con il proprio obbligo di offrire al paziente la terapia più idonea. Infatti, nei protocolli di non inferiorità il medico prescrive a parte dei suoi pazienti un trattamento che risulta, nel migliore dei casi, non inferiore a quello di confronto.

Un ulteriore aspetto particolarmente delicato in questo tipo di studi è rappresentato dall'informazione destinata ai pazienti al momento del consenso informato. Attualmente i fogli informativi per gli studi di superiorità e per quelli di non inferiorità/equivalenza sono formulati nello stesso modo. Tuttavia i due tipi di studi hanno obiettivi diversi. Pertanto servirsi della stessa formula di consenso informato può essere improprio, anche sotto il profilo dell'etica. Nel caso dei trial di superiorità è doveroso specificare che il nuovo trattamento "potrà dimostrarsi migliore, uguale o peggiore rispetto a quello di confronto", mentre chi partecipa ad uno studio di non inferiorità/equivalenza deve essere messo a conoscenza che può incorrere in rischi,

senza che la ricerca si proponga alcun vantaggio clinico o, qualora vi fosse un vantaggio, il disegno sperimentale potrebbe non essere in grado di rivelarlo<sup>132</sup>.

### **5.3.3 Raccomandazioni per la conduzione degli studi di non inferiorità**

Gli studi di non inferiorità non dovrebbero essere approvati a meno che non si prefigurano la dimostrazione di altri vantaggi rilevanti per i pazienti. Infatti, si dovrebbe sempre richiedere che un nuovo farmaco venga sperimentato solo con la metodologia della “superiorità” per essere sicuri che lo studio possa apportare potenziali vantaggi ai pazienti reclutati e ai pazienti che in futuro utilizzeranno il farmaco.

Per questo motivo, secondo il CNB in linea generale non è conforme all’etica coinvolgere pazienti in studi di non inferiorità poiché questi studi non offrono alcun vantaggio ai pazienti, attuali o futuri. Essi deliberatamente rinunciano a considerare gli interessi clinici per i pazienti a favore di quelli commerciali<sup>132</sup>.

Se la conduzione di uno studio di non inferiorità si rendesse necessaria, è importante considerare alcuni aspetti<sup>202</sup> che sono qui di seguito elencati:

- 1) la *selezione* dei pazienti: è importante selezionare il tipo di pazienti per cui l’efficacia del trattamento di controllo attivo sia ben definita;
- 2) la *compliance* con il trattamento: si deve scegliere un controllo attivo riconosciuto efficace da utilizzare nelle stesse forme, dosi e qualità usate negli studi precedenti per dimostrarne l’efficacia;
- 3) le *misure* di esito: devono essere scelte misure di esito che riflettano un beneficio reale per i pazienti (non si dovrebbero usare *end-point* surrogati);
- 4) la *durata* del trattamento e le *valutazioni*: in ogni trial di non inferiorità i trattamenti randomizzati devono essere dati per un periodo sufficiente e le risposte dei pazienti valutate per un periodo sufficientemente lungo per permettere di rilevare le differenze dei trattamenti che possono richiedere del tempo per manifestarsi.
- 5) l’*analisi statistica*: ogni studio di non inferiorità richiede un piano ben documentato di analisi statistica. Dal punto di vista metodologico, negli studi di equivalenza/non inferiorità la definizione del  $\Delta$  (la differenza, rilevante dal punto di vista clinico, tra i due interventi che, se dimostrata, implica la non inferiorità

del nuovo trattamento) è cruciale per la pianificazione del trial, per la determinazione della dimensione del campione e per la successiva interpretazione dei risultati. Pertanto la scelta del  $\Delta$  deve essere sempre motivata clinicamente, adeguata a quello che è l'obiettivo principale dello studio e giustificata dal punto di vista statistico. L'analisi tipo **Intention To Treat (ITT)**, che considera il numero di eventi in rapporto al numero di tutti i pazienti randomizzati, inclusi i pazienti assegnati ad un braccio e successivamente ritirati) e quella **secondo protocollo (PP)**, che considera il numero di eventi in rapporto al numero dei soli pazienti che hanno rispettato il protocollo previsto in un braccio) sono da considerarsi egualmente importanti.

Gli studi di non inferiorità o equivalenza presentano dunque forti elementi di ambiguità che devono essere considerati da tutti gli attori coinvolti (comitati etici, sperimentatori clinici, editori di riviste scientifiche).

In definitiva, seguendo ancora il CNB, si raccomanda che gli studi di non-inferiorità siano illustrati con maggior trasparenza e analizzati con attenzione da parte dei comitati etici e degli sperimentatori, che devono vigilare in modo particolare affinché gli interessi del paziente non siano subordinati ad altri interessi, inclusi quelli commerciali dello sponsor<sup>201</sup>.

## **5.4 CONSIDERAZIONI ETICHE RIGUARDO L'USO DEL PLACEBO NEI TRIAL CLINICI**

### ***5.4.1 Il placebo nelle sperimentazioni in oncologia***

Negli ultimi decenni, i trial randomizzati (RCT) e controllati hanno contribuito notevolmente a trovare le risposte ad importanti domande cliniche sull'efficacia delle terapie oncologiche.

Attualmente il disegno randomizzato e controllato è considerato il migliore disponibile per dimostrare la sicurezza ed efficacia di un farmaco. Come già illustrato, il disegno del trial può essere di superiorità o di non inferiorità. Per eseguire questi tipi di trial, in particolare i trial di non inferiorità, l'effetto del trattamento di controllo deve essere noto. Normalmente questo effetto è ricavato da informazioni esterne, preferibilmente da trial controllati con placebo che hanno già

trovato evidenze chiare dell'effetto del controllo attivo su un determinato end point clinico<sup>132</sup>.

Fino a tempi recenti, l'uso del placebo nei trial oncologici è stato considerato clinicamente ed eticamente inaccettabile. Tuttavia, negli ultimi anni la possibilità di eseguire trial controllati con placebo è stata rivalutata anche in oncologia. Uno dei motivi è lo sviluppo di agenti antitumorali con target molecolari specifici. In questo contesto la conduzione di trials controllati con placebo può servire a valutare la sicurezza e attività delle terapie molecolari usate da sole o in combinazione con agenti citotossici<sup>205</sup>.

Di fatto, per valutare l'efficacia dei nuovi agenti sono ormai ampiamente utilizzati trials controllati con placebo. Tuttavia, numerosi oncologi, ricercatori, bioeticisti e gruppi di pazienti continuano ad esprimere preoccupazione sull'uso del placebo nei trial oncologici.

Secondo il bioeticista statunitense Ezekiel Emanuel, il dibattito sull'uso del placebo è polarizzato su due posizioni contrapposte. Una posizione, indicata dai suoi contestatori "*ortodossia del placebo*", sostiene che le considerazioni metodologiche rendono i trial controllati con placebo necessari. L'altra posizione, indicata dai suoi oppositori "*ortodossia del controllo attivo*", sostiene che l'ortodossia del placebo sacrifica l'etica, i diritti e il benessere del paziente ad un presunto rigore scientifico<sup>206</sup>. Qui di seguito verranno esaminati gli argomenti di entrambe le posizioni per discutere le loro implicazioni etiche.

#### **5.4.2 Ortodossia del placebo**

Secondo i sostenitori dei trial controllati con placebo le limitazioni metodologiche dei trial con controllo attivo rendono l'uso del placebo eticamente giustificabile anche nelle condizioni mediche per cui già esistono trattamenti efficaci. In un noto articolo Robert Temple e Susan Ellenberg chiariscono i motivi per cui i trials controllati con placebo sono preferibili al fine di dimostrare l'efficacia dei nuovi trattamenti<sup>207,208</sup>. Essi sostengono che i trials clinici sono validi se hanno una buona *assay sensitivity*, che è la capacità di uno studio di distinguere un trattamento attivo da un trattamento inattivo. Esistono due principali modi per dimostrare se una nuova terapia è efficace. Si può dimostrare che la nuova terapia è superiore a un trattamento

di controllo (trial di superiorità), oppure si può dimostrare che la nuova terapia è equivalente o non inferiore ad un altro trattamento efficace (trial di equivalenza su controllo attivo -ACET). Secondo gli autori, entrambi i metodi sono validi, ma richiedono approcci inferenziali totalmente differenti.

Uno studio ben disegnato che dimostri la superiorità di un trattamento su un controllo offre evidenze forti dell'efficacia del nuovo trattamento, che non richiedono il supporto di altre informazioni esterne. Al contrario, uno studio che dimostri l'“equivalenza” di efficacia tra due farmaci, non dimostra di per sé che il nuovo trattamento è efficace. L' “equivalenza” infatti potrebbe significare che entrambi i trattamenti sono efficaci nello studio, o che sono entrambi inefficaci. Se in uno studio di equivalenza non si può assumere la *assay sensitivity*, allora anche se il nuovo trattamento e quello standard appaiono virtualmente identici con un intervallo di confidenza molto piccolo, l'efficacia del nuovo farmaco non può essere dimostrata.

Inoltre, senza un controllo con placebo può essere difficile validare l'efficacia di due trattamenti, poiché spesso i trials con controllo attivo mancano di “validità interna”.

Secondo Temple ed Ellenberg il metodo migliore per valutare la superiorità di un farmaco sul placebo in uno studio consiste nel confrontare i risultati dello studio con quelli di altri trial che hanno disegno simile, in cui il farmaco abbia effettivamente dimostrato la propria superiorità al placebo<sup>207,208</sup>.

A livello metodologico dunque i trial controllati con placebo producono evidenze di efficacia più affidabili rispetto ai trial di equivalenza. Tuttavia, questi possono essere poco etici, soprattutto quando la sospensione di un trattamento efficace può provocare la morte del paziente o altri danni gravi. Secondo i suoi sostenitori, il trial controllato con placebo è accettabile se la sospensione di una terapia non pone rischi importanti e se i pazienti sono pienamente informati degli obiettivi del trial. Temple ed Ellenberg hanno fissato alcuni limiti da rispettare nella conduzione del trial con placebo. In particolare, i partecipanti che ricevono il placebo non devono subire conseguenze permanenti, non devono essere danneggiati, e i rischi devono comportare solo danni temporanei.

Se si rispettano questi limiti, secondo gli autori, la conduzione dei trial controllati con placebo può essere rispettosa dell'etica. Il trial con placebo espone, di norma, a rischi un numero inferiore di pazienti. Generalmente, infatti, il trial di equivalenza

richiede di usare un campione più ampio per raggiungere la potenza necessaria. Richiedendo un campione più ampio, esso espone molti più soggetti a un prodotto sperimentale che potrebbe essere inefficace o anche più tossico del prodotto tradizionale. All'opposto, se il farmaco sperimentale si dimostra più efficace, i pazienti che subiranno un danno non ricevendolo saranno più numerosi<sup>207,208</sup>.

#### **5.4.3 Critiche all'ortodossia del placebo**

Da un punto di vista metodologico esistono, quindi, argomentazioni forti a sostegno del trial controllato con placebo. Questo tuttavia solleva anche problemi etici difficilmente risolvibili.

I limiti alla conduzione di questo tipo di studio, individuati da Temple ed Ellenberg sono sfumati e, se si accettano i trials che impongono ai pazienti conseguenze temporanee ma reversibili, si corre il rischio di accettare anche studi che possono comportare sofferenze intollerabili per i partecipanti, anche se temporanee. Un esempio spesso citato di uso improprio del placebo è quella dei trial del farmaco ondansetron per il controllo della nausea<sup>209,210</sup>.

Infine, i sostenitori del controllo con placebo sembrano concentrarsi solo sui danni fisici. Gli stessi Temple ed Ellenberg, nel sostenere la necessità di un controllo con placebo nello studio dei farmaci antidepressivi suggeriscono che l'unico vero danno provocato dall'uso del placebo è il suicidio causato dalla depressione. Gli altri danni psicologici e sociali provocati dalla depressione – come l'angoscia mentale, la perdita del lavoro e la rottura di relazioni significative – non sono considerati o vengono minimizzati. Tuttavia, spesso i danni psicologici e sociali sono invocati proprio per giustificare il valore di alcune ricerche. Questa è chiaramente una contraddizione. Nel valutare il rapporto tra rischi e benefici, i danni psicologici e sociali devono essere sempre valutati<sup>206</sup>.

#### **5.4.4 Ortodossia del controllo attivo**

Il dibattito sull'uso dei controlli con placebo si è intensificato a seguito della pubblicazione nel 1994 di un articolo sul *New England Journal of Medicine* di Kenneth Rothman e Karin Michels<sup>211</sup>. Nel loro contributo, gli autori hanno affermato

che i trials controllati con placebo sono immorali, soprattutto se usati per valutare nuovi trattamenti in condizioni per cui sono già disponibili trattamenti efficaci.

La stessa idea è stata successivamente ripresa da Benjamin Freedman. Secondo l'autore, in primo luogo, l'uso di un trial controllato con placebo quando esistono trattamenti di dimostrata efficacia viola l'obbligo terapeutico del medico di offrire al paziente il migliore trattamento disponibile<sup>212</sup>. In secondo luogo, testare nuovi trattamenti verso il placebo quando esistono trattamenti efficaci non è valido né a livello clinico né scientifico, poiché per un medico non è importante sapere se un farmaco sia superiore al placebo ma se è superiore al trattamento standard<sup>213,214</sup>. I sostenitori del controllo attivo dunque criticano l'ortodossia del placebo poiché pone le domande della scienza al di sopra dei diritti e del benessere dei partecipanti.

Nella posizione di "ortodossia del controllo attivo" è stata posta anche la Dichiarazione di Helsinki, nella sua quinta riformulazione (ottobre 2000) dove si dichiara, all'articolo 29, un divieto assoluto di usare controlli con placebo per testare l'efficacia di nuovi trattamenti quando esistono trattamenti efficaci per una data condizione.

La posizione assunta dalla World Medical Association nella versione della Dichiarazione di Helsinki del 2000 è stata ampiamente criticata, tra gli altri anche dalla FDA, che ha proposto di togliere i riferimenti alla Dichiarazione dal suo regolamento<sup>215</sup>. Anche per questo nel 2001 l'Associazione Mondiale Medici (AMM) ha pubblicato una "Nota esplicativa", citata nell'attuale versione della Dichiarazione all'art. 32, in cui si afferma che i trial controllati con placebo possono essere giustificati a livello etico, nonostante la disponibilità di trattamenti efficaci, in due circostanze. In particolare, 1) quando per motivi urgenti e scientificamente fondati il suo uso è necessario a determinare l'efficacia e la sicurezza di un metodo di prevenzione, diagnostico terapeutico e 2) quando un metodo di prevenzione, diagnostico o terapeutico deve essere studiato per una condizione minore e il paziente che riceve il placebo non corre il rischio di subire danni seri e irreversibili<sup>19</sup>. L'allontanamento dell'AMM dalla posizione dichiarata nel 2000 fa, tuttavia, supporre che, se applicata in modo rigido, anche l'ortodossia del controllo attivo può porre problemi etici.

#### **5.4.5 Critiche all'ortodossia del controllo attivo**

La prima critica sollevata all'ortodossia del controllo attivo è che la dicotomia tra rigore scientifico e protezione etica dei soggetti è falsa. Si possono individuare quattro motivi principali<sup>132</sup>.

In primo luogo la validità scientifica è un requisito etico fondamentale della ricerca<sup>188</sup>. La ricerca scientificamente non valida non può essere etica indipendentemente dalla bontà del rapporto tra rischi/benefici per i partecipanti. Se i controlli con placebo sono scientificamente necessari o desiderabili, questo è un motivo valido, anche se non sufficiente, per usarli.

Secondo, in alcuni casi la sofferenza associata all'uso del placebo è quasi inesistente o talmente piccola da non richiedere un confronto con controllo attivo.

Terzo, chi contesta i trial controllati con placebo spesso non presta sufficiente attenzione al potere di risposta al placebo.

Infine, un concetto problematico che merita un approfondimento nella discussione sull'etica dei trials controllati con placebo è l'idea di "**trattamento standard**"<sup>216</sup>. Se per i medici il problema non è conoscere la superiorità di un trattamento al placebo, ma la sua superiorità al trattamento standard, diventa fondamentale decidere quando un trattamento possa essere giudicato "standard". In pratica, è difficile stabilire quando si può parlare di un beneficio indiscutibile, che rende eticamente imperativo l'uso di quel trattamento.

Un riferimento per misurare la qualità dell'evidenza e la forza delle raccomandazioni su ogni trattamento è stato pubblicato di recente dal gruppo di lavoro **GRADE** (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation working group*)<sup>217</sup>. Questo modello propone di valutare la bontà dei trattamenti sulla base di una considerazione formalmente strutturata del bilanciamento tra rischi e benefici, della qualità delle evidenze disponibili, del passaggio all'evidenza nelle situazioni cliniche specifiche.

#### **5.4.6 Accettabilità etica dei trials controllati con placebo e raccomandazioni**

Per valutare l'accettabilità etica dell'uso del placebo in una sperimentazione oncologica si può fare riferimento all'algoritmo di Admur e Biddle (Fig. 5.1)<sup>218</sup>.

A livello etico e metodologico i trial controllati con placebo possono essere giustificati se i pazienti hanno una malattia avanzata, tipicamente metastatica, per cui non sono disponibili terapie di comprovata efficacia, o se i trattamenti disponibili sono solo minimamente efficaci o presentano effetti collaterali gravi e potenzialmente fatali. In questo caso i pazienti assegnati al ramo placebo devono ricevere le migliori terapie palliative e di supporto. Offrire una terapia palliativa ottimale è non solo ragionevole, ma è anche eticamente preferibile ai trattamenti non testati. Le terapie palliative e di cura del dolore possono dare al paziente disturbi minori e non sono gravate dalle tossicità delle terapie inefficaci.

Più controverso è decidere se è etico usare un controllo con placebo quando esiste un trattamento di comprovata efficacia soprattutto se i partecipanti nel ramo placebo rischiano di subire un danno. Se esiste un trattamento efficace, la conduzione di un trial con placebo deve essere giustificata da motivi metodologici molto importanti. La necessità di provare l'efficacia di un nuovo trattamento prima di condurre un trial di equivalenza con un campione più ampio può essere una motivazione valida.



Figura 5.1. Algoritmo per valutare gli studi controllati con placebo

Modificata da Amdur R.J. et al.<sup>218</sup>

Un trial controllato con placebo ha un solido razionale scientifico se si soddisfano i seguenti criteri<sup>132</sup>:

- nella condizione trattata esiste un adeguato tasso di risposta al placebo;
- la condizione in studio è caratterizzata da un corso altalenante, remissioni spontanee e/o frequenti;
- le terapie esistenti sono solo parzialmente efficaci o hanno effetti collaterali molto gravi;
- la condizione è talmente poco frequente che per condurre un trial di equivalenza sarebbe necessario un campione tanto ampio da rendere difficile l'arruolamento e dunque il completamento dello studio.

Oltre a rispettare questi criteri metodologici, in un trial controllato con placebo si dovrebbero offrire garanzie aggiuntive ai partecipanti nel ramo placebo i quali:

- non dovrebbero essere più a rischio di mortalità rispetto al gruppo trattato;
- non dovrebbero avere maggiori rischi di subire morbilità o disabilità irreversibili o di subire altri danni;
- non dovrebbero avere maggiori rischi di subire danni seri anche se reversibili o di subire gravi fastidi o sofferenze.

Inoltre:

- i partecipanti con un maggiore rischio di danno causato da una non risposta devono essere esclusi;
- il periodo di assunzione del placebo deve essere limitato al minimo necessario per la validità scientifica;
- i soggetti devono essere attentamente monitorati;
- se il paziente sviluppa sintomi gravi devono essere somministrate cure di sollievo;
- devono esistere criteri espliciti e specifici per la sospensione dei soggetti che sviluppano eventi avversi.

Infine, come parte del processo del consenso informato:

- il ricercatore deve spiegare chiaramente i motivi per cui è usato il placebo nel trial, deve spiegare ai soggetti che possono essere casualmente assegnati al placebo e che in quel caso non riceveranno il trattamento standard, e illustrare i rischi associati con la non assunzione o sospensione dei trattamenti attivi;
- i pazienti dovranno anche ricevere informazioni rilevanti sul farmaco in studio.

Nella pratica clinica esistono diverse strategie per minimizzare i rischi per i partecipanti assegnati al ramo placebo<sup>219</sup>.

In primo luogo il gruppo trattato con placebo può comunque ricevere un trattamento. Ad esempio, quando i trattamenti standard e sperimentale hanno diversi meccanismi di azione, si possono usare **disegni add-on**, dove tutti i partecipanti ricevono il trattamento standard più il trattamento sperimentale o, alternativamente, il placebo<sup>220</sup>. Nella sperimentazione oncologica gli studi *add-on* sono particolarmente utili nella ricerca finalizzata a migliorare i trattamenti non del tutto efficaci o che potrebbero provocare effetti collaterali intollerabili.

In secondo luogo, quando l'intervento da testare è finalizzato a prevenire o a posticipare un esito letale o disabilitante, i rischi per i partecipanti possono essere minimizzati inserendo nel protocollo di ricerca un'accurata attività di monitoraggio dei dati a cura di un **Data and Safety Monitoring Board (DSMB)** indipendente. Le funzioni di questo comitato consistono nel proteggere i partecipanti dalle reazioni avverse non note ed evitare l'esposizione inutilmente prolungata ad un trattamento inferiore. Il comitato svolge quest'ultima funzione attraverso le *analisi ad interim* dei dati per assicurarsi che il trial non prosegua oltre un punto in cui il trattamento sperimentale si sia dimostrato efficace. Normalmente, nella fase di pianificazione del trial, si devono stabilire in anticipo i criteri per la sua interruzione precoce (*stopping rules*).

Un aspetto fondamentale nel valutare l'accettabilità di un trial controllato con placebo riguarda il calcolo dei benefici e dei rischi che devono essere resi minimi, in accordo con la possibilità di testare in modo valido le ipotesi dello studio. I rischi più gravi includono la morte, i danni irreversibili, la disabilità temporanea e il dolore intenso, anche se di breve durata. Tuttavia, è impossibile stimare con esattezza la probabilità di verificarsi dei danni che renderebbero questi rischi eccessivi. Tutto questo richiede una valutazione ponderata.

La valutazione di rischi e benefici è una responsabilità di tutti gli attori coinvolti nella sperimentazione. Da un lato i comitati etici devono disporre delle capacità necessarie a valutare se un trial controllato con placebo sia metodologicamente necessario o desiderabile e se i suoi rischi sono tollerabili, nonostante l'esistenza di trattamenti di comprovata efficacia. Dall'altro, i medici sperimentatori dovranno

discutere con i pazienti dei rischi e benefici dei trials, per adattarli alla situazione dei singoli pazienti, dei loro valori e delle loro preferenze<sup>132</sup>.

### **5.5 SPERIMENTAZIONI INTERROTTE PRECOCEMENTE**

Gli studi clinici sono disegnati in modo da verificare l'efficacia di trattamenti dai quali ci si attende un beneficio terapeutico. Nel corso della sperimentazione è, pertanto, doveroso fare, ad intervalli prestabiliti ed ogni qualvolta lo si reputi necessario, analisi intermedie per verificare l'andamento delle sperimentazioni. Tali *interim analysis* sono utili non solo per ricavare indicazioni preliminari sull'efficacia, ma soprattutto per monitorare la tossicità e la comparsa di eventuali effetti avversi<sup>132</sup>. Gli studi vengono classicamente interrotti nel caso in cui emergono effetti tossici o eventi avversi, oppure viene dimostrata un'efficacia inferiore rispetto a quanto atteso o rispetto ai trattamenti già disponibili ed utilizzati nel braccio di controllo.

Desti, invece, forti perplessità l'interruzione per "evidente beneficio". Ad una prima valutazione l'interruzione per "beneficio" potrebbe essere interpretata come l'esito positivo di una ricerca. In realtà, spesso, questo non è quello che si verifica.

La letteratura specializzata ha più volte analizzato diffusamente il problema. Un intenso dibattito internazionale è stato generato, ad esempio, nel 2005 con la pubblicazione di una estesa revisione della letteratura che ha preso in esame centoquarantatre studi condotti in ambito oncologico ed interrotti precocemente (cinquantacinque dei quali pubblicati nel *New England Journal of Medicine*)<sup>221</sup>. Circa la metà di tali studi sono stati interrotti già dopo la prima *interim analysis*. Da tale revisione sono emerse chiaramente le carenze nel modo di presentare i risultati. Soltanto otto degli studi presi in esame sono risultati conformi al *CONSORT statement*<sup>222</sup>. Gli autori della revisione hanno evidenziato, inoltre, che in ciò potrebbe esservi un'enfasi sproporzionata, e non giustificata, sugli ipotetici benefici, che talvolta sono stati addirittura riportati in termini sensazionalistici.

Il dibattito è stato successivamente alimentato anche da un gruppo di ricercatori italiani dell'Istituto Mario Negri di Milano attraverso una rassegna pubblicata nel 2008 su *Annals of Oncology*<sup>223</sup>. Gli autori hanno esaminato venticinque studi interrotti precocemente per "beneficio". Sei di questi sono risultati privi di DSMB e cinque hanno reclutato meno del 40% del campione stabilito. Malgrado tali lacune, i

dati di ben undici delle venticinque sperimentazioni sono state utilizzati a scopo registrativo. Gli autori non mettono in discussione i dati di efficacia di questi studi, ma criticano la decisione in sé di interrompere gli studi. Con l'interruzione precoce, infatti, si rendono disponibili solo i risultati preliminari di efficacia, ma non gli effetti a lungo termine (ad esempio gli effetti collaterali tardivi) che si possono verificare soltanto proseguendo la sperimentazione nel tempo, in tutte le sue fasi. Gli autori sostengono che ciò potrebbe nascondere interessi commerciali per l'industria farmaceutica, che verrebbero in questo modo anteposti al beneficio per i pazienti in sperimentazione. Inoltre, il fatto che tra l'interruzione precoce dello studio e la pubblicazione dei relativi dati intercorrono in media due anni indica, evidentemente, che non vi sono motivi di urgenza che giustifichino l'interruzione.

È compito principalmente dei Data and Safety Monitoring Board (DSMB), ma anche dei comitati etici, vigilare sui criteri che giustificano le interruzioni precoci delle sperimentazioni. Queste, in genere, possono verificarsi per motivi di sicurezza (rischi eccessivi per i pazienti), di futilità (evidenza che lo studio non potrà rispondere all'interrogativo iniziale a causa di molteplici motivi, tra cui le dimensioni del campione insufficiente), ma anche per efficacia. Anche per quest'ultima motivazione, come per le precedenti, occorre considerare attentamente quali sono le motivazioni.

È dunque necessario che tutti gli attori coinvolti svolgano il ruolo che è proprio di ciascuna figura professionale al fine di limitare l'interruzione precoce delle sperimentazioni. In particolare<sup>132</sup>:

1. nei *trials* oncologici che valutano trattamenti per patologie croniche le regole di interruzione dovrebbero fondarsi su due criteri principali: a) lo sviluppo di una tossicità proibitiva e b) il miglioramento della sopravvivenza e della qualità della vita. Se un trial sta valutando l'efficacia a lungo termine di un trattamento oncologico, i benefici di breve termine non dovrebbero giustificare l'interruzione precoce.
2. Il modulo di consenso informato dovrebbe dichiarare in modo esplicito i criteri usati per interrompere precocemente il trial, per permettere al paziente di decidere in modo consapevole se partecipare o non allo studio.

3. Il modulo di consenso dovrebbe affermare in modo esplicito che i partecipanti e i ricercatori saranno informati solo dei risultati delle analisi *ad interim* che potrebbero provocare una interruzione precoce, per evitare che questi ultimi decidano di cambiare terapia basandosi su assunzioni potenzialmente pericolose e fuorvianti<sup>224</sup>.
4. I membri dei DSMB dovranno verificare “con alto grado di certezza, se si è risposto alla domanda posta dallo studio”<sup>225</sup>: altri motivi non sono giustificazioni sufficienti per l’interruzione precoce.
5. Ai comitati di etica spetta una particolare attenzione sull’informazione ai pazienti e sul consenso informato: le regole di interruzione degli studi dovranno essere esplicite e chiare.
6. Le riviste scientifiche dovranno rifiutare studi che non rispettino i requisiti minimi stabiliti, per esempio, dal *CONSORT Statement*<sup>222</sup>.

## **5.6 FRAINTENDIMENTO TERAPEUTICO NEI TRIALS CLINICI**

Il consenso informato è il processo attraverso cui un soggetto, dopo aver ricevuto informazioni esaustive sulla propria condizione e i trattamenti disponibili, afferma volontariamente il proprio assenso ad essere curato o a partecipare ad una sperimentazione.

Il consenso informato è una condizione imprescindibile e necessaria all’inclusione dei soggetti in una sperimentazione, ed è uno degli elementi più importanti nella costruzione della “alleanza terapeutica” tra medico/sperimentatore e paziente/partecipante. Quando il processo del consenso informato si svolge correttamente, i partecipanti alla sperimentazione sono generalmente più soddisfatti per le informazioni ricevute e mostrano una maggiore *compliance* alle procedure della sperimentazione stessa<sup>132</sup>.

Per esprimere un consenso realmente informato, i partecipanti devono (i) essere accuratamente informati degli obiettivi, metodi, rischi e benefici della ricerca e delle sue alternative; (ii) aver compreso le informazioni ricevute e le loro conseguenze per la propria situazione clinica e (iii) poter scegliere volontariamente e liberamente se partecipare.

Purtroppo il processo di acquisizione del consenso informato non è privo di difficoltà.

Alcuni medici ad esempio considerano il consenso informato come un elemento di burocratizzazione del rapporto con il paziente. Inoltre, nonostante gli sforzi del medico, i pazienti possono presentare difficoltà più o meno marcate a comprendere e ricordare le informazioni ricevute.

La maggior parte del dibattito sul consenso informato per la sperimentazione clinica in oncologia riguarda il problema del cosiddetto “*fraintendimento terapeutico*”. Con questo termine si intende la convinzione errata di molti pazienti di poter trarre un beneficio diretto dalla partecipazione ad una sperimentazione. Questo problema riguarda soprattutto le sperimentazioni di fase I<sup>226,227</sup>.

I pazienti che partecipano a queste sperimentazioni possono non comprendere gli obiettivi dello studio e spesso non ricevono le informazioni necessarie per fare una scelta realmente informata e consapevole. Inoltre, durante l’acquisizione del consenso informato, i partecipanti possono selezionare le informazioni positive, enfatizzando i benefici del trial e minimizzandone i rischi. Questo può essere dovuto alla confusione dei trial di fase I con quelli di fase II e III, in cui gli obiettivi terapeutici e quelli di ricerca possono essere contemporaneamente presenti. L’equivoco si rafforza quando i pazienti confondono il ruolo dello sperimentatore con quello del medico con cui possono instaurare una relazione terapeutica<sup>132</sup>.

Nei paragrafi seguenti è descritto il concetto di “*fraintendimento terapeutico*” e le sue conseguenze di etica nella conduzione di un trial clinico.

### ***5.6.1 Fraintendimento terapeutico: storia e definizioni***

Il problema del fraintendimento terapeutico è stato descritto per la prima volta da Paul Applebaum e colleghi nel 1982<sup>228</sup>, e introdotto alla comunità dei bioeticisti nel 1987<sup>199</sup>. In uno studio con farmaci psichiatrici, Applebaum e colleghi notarono che i partecipanti fornivano spesso un’interpretazione sbagliata dei rischi e benefici della partecipazione, non rendendosi conto di come le varie procedure di ricerca potessero interferire con le loro cure di routine. Ad esempio, anche dopo essere stati informati della possibilità di ricevere un placebo, i potenziali partecipanti continuavano a

credere che lo sperimentatore li avrebbe assegnati al ramo di trattamento più adatto alle loro condizioni mediche<sup>228</sup>.

La prima formulazione del concetto di fraintendimento terapeutico, dunque, era incentrata sull'incapacità dei partecipanti di comprendere che la ricerca richiede procedure potenzialmente in conflitto con il modo tradizionale di praticare la medicina<sup>229</sup>.

Nel 2001, la Commissione Nazionale Americana per la Bioetica (NBAC, *National Bioethics Advisory Commission*) ha definito il fraintendimento terapeutico “*La convinzione che l'obiettivo primario di un trial clinico sia il beneficio del singolo paziente piuttosto che la raccolta di informazioni necessarie alla conoscenza scientifica*”<sup>230</sup>. La Commissione sottolinea l'importante distinzione tra gli obiettivi di una ricerca in quanto attività che genera conoscenze e i suoi possibili effetti. Questi possono consistere in un beneficio diretto ricavato dall'intervento terapeutico o in benefici collaterali, connessi alla partecipazione. Il rapporto afferma che: “*Il fraintendimento non consiste nel credere che i partecipanti probabilmente riceveranno buone cure mediche durante una ricerca. Il fraintendimento consiste nel credere che l'obiettivo del trial clinico sia la somministrazione di un trattamento e non la conduzione di una ricerca*”<sup>230</sup>.

Jonathan Kimmelman ha proposto di distinguere il fraintendimento terapeutico “forte” dal fraintendimento “debole”, quest'ultimo più accettabile<sup>231</sup>.

Esempi di un fraintendimento terapeutico **forte** possono essere quelli qui di seguito riportati:

- alcuni malati oncologici partecipano ad un trial randomizzato e controllato per ricevere un farmaco già approvato, che sperano dia loro un beneficio. Questi partecipanti non stanno necessariamente fraintendendo la ricerca. Il fraintendimento esiste se essi non capiscono che lo sperimentatore non può garantire loro di ricevere il farmaco sperimentale, piuttosto che un placebo;
- una persona con una malattia cronica e incurabile potrebbe partecipare a un trial nella speranza di costruire un'alleanza terapeutica di lungo periodo con il medico sperimentatore. La sua decisione è infondata se, dopo il completamento del trial, lo sperimentatore non ha intenzione di continuare a seguirla.

Accanto ad un fraintendimento terapeutico “forte” e problematico, si può ammettere l’esistenza di un fraintendimento terapeutico “debole”. Questo si verifica quando i partecipanti alla ricerca non comprendono che il trial, pur avendo valore terapeutico, ha obiettivi principalmente conoscitivi. Questo tipo di fraintendimento terapeutico sembra essere piuttosto diffuso. In alcune circostanze, la comprensione degli obiettivi scientifici di uno studio, o anche del fatto che uno studio ha obiettivi scientifici, può condizionare le decisioni del soggetto, il suo livello di benessere e la sua esperienza di partecipazione. Tuttavia, secondo Kimmelman, le conseguenze del fraintendimento debole sono meno importanti del fraintendimento forte, e non rischiano di inficiare gli obiettivi terapeutici del paziente che partecipa ad un trial<sup>231</sup>.

### ***5.6.2 Perché evitare il fraintendimento terapeutico?***

Il fraintendimento terapeutico è un elemento problematico della sperimentazione. L’incapacità dei soggetti di distinguere gli obiettivi della ricerca dai suoi potenziali benefici rischia di compromettere la validità del consenso informato. Se i partecipanti attribuiscono ingiustamente un intento terapeutico alla ricerca, infatti, è anche più probabile che sottovalutino i rischi o sopravvalutino i benefici della ricerca stessa.

Nella formulazione originaria del concetto, Applebaum e colleghi identificarono nel fraintendimento terapeutico due principali problemi etici consistenti nella possibilità di sfruttamento dei soggetti partecipanti e nella validità del consenso informato<sup>228</sup>.

Successivamente, altri autori hanno identificato altri problemi etici, che riguardano soprattutto l’interferenza del fraintendimento terapeutico con la qualità della ricerca. Esso può, infatti, diminuire il valore dello studio, perché inibisce la *compliance* con le attività di ricerca. Infatti, può diminuire la validità dello studio, perché produce un effetto placebo più ampio o interferisce con l’utilizzo di alcune procedure. Infine, può avere effetti sull’integrità professionale poiché porta i ricercatori ad avere idee contraddittorie sulla pratica medica<sup>232</sup>. Altre conseguenze negative del fraintendimento terapeutico riguardano la perdita di fiducia del soggetto nella propria capacità di fare scelte, nei ricercatori e nell’impresa della ricerca in generale<sup>233</sup>. In conclusione, dal momento che l’impresa della ricerca non può riuscire senza l’instaurarsi di un rapporto di fiducia, se si tradisce la fiducia dei partecipanti si

rischia di far perdere alla ricerca la legittimazione sociale che la giustifica. Infatti, i soggetti arruolati potrebbero non perdonare alcuni comportamenti, anche se attuati in nome della ricerca e del progresso medico.

Per tutti i motivi elencati, si dovrebbero dedicare più tempo e più risorse a spiegare ai partecipanti le differenze tra procedure sperimentali e cure convenzionali, anche se questo non assicura l'eliminazione del fraintendimento terapeutico.

Il problema del fraintendimento terapeutico è rimasto invariato dalla sua prima formulazione nel 1982, nonostante i tentativi di correggerlo e i miglioramenti apportati al processo del consenso informato<sup>234</sup>. Il problema, in molti casi, dipende da un'opinione infondata dei potenziali partecipanti sulle possibilità terapeutiche della ricerca. In altri casi, le idee ottimistiche dei pazienti potrebbero dipendere dal loro desiderio di attuare comunque qualcosa per migliorare il proprio stato di salute. Pertanto, in primo luogo, l'idea di fraintendimento terapeutico deve essere distinta da quella di ottimismo terapeutico.

### ***5.6.3 Distinguere il fraintendimento dall'ottimismo terapeutico***

Il problema dell'*ottimismo terapeutico* è stato ben descritto da Agrawal e colleghi in un articolo pubblicato nel 2006 nel *Journal of Clinical Oncology*<sup>235</sup>. Gli autori hanno valutato il processo decisionale dei pazienti con tumore avanzato che hanno partecipato a studi oncologici di fase I. Da tale revisione è emerso che il 75% dei pazienti inclusi in un trial di fase I erano desiderosi di partecipare a questi studi poiché la loro malattia stava progredendo e loro non stavano migliorando. In modo coerente con questi risultati, il 74% dei pazienti ha dichiarato di voler partecipare poiché il non ricevere alcun tipo di trattamento antitumorale generava in loro uno stato ansioso<sup>235</sup>.

Infatti, per i pazienti, il beneficio poteva derivare dalla routine associata con la partecipazione allo studio, inclusa la possibilità di ricevere un farmaco, di fare dei test per valutare lo stato di avanzamento del tumore, e di avere visite regolari con gli oncologi. Il 78% ha riportato che effettuare test diagnostici e visite con il medico almeno una o due volte al mese dava loro sollievo. Per il 44% dei pazienti partecipare ad uno studio oncologico di fase I dava un senso di controllo, e per il 56% provare un nuovo tipo di chemioterapia aumentava il senso di speranza. La

motivazione principale di questi pazienti è sembrata essere il desiderio di fare qualcosa per combattere la malattia. Di conseguenza, l'informazione che essi considerano più importante nel decidere se partecipare o meno al trial risulta essere se il farmaco sperimentale è efficace e non i dettagli dello studio o gli effetti collaterali del trattamento. Questi pazienti, infatti, erano ben consapevoli degli effetti collaterali del trattamento antitumorale, eppure l'informazione su di essi non sembrava condizionare troppo la decisione di partecipare allo studio. Infine, i pazienti tendevano a considerare che loro stessi, più di altri pazienti, avrebbero probabilmente beneficiato dalla partecipazione<sup>235</sup>.

Tutto ciò suggerisce che i pazienti sono spesso ottimisti, nel senso che partecipano alla ricerca nella speranza di ottenere un buon risultato di salute e non perché confondono gli obiettivi della ricerca con quelli dell'assistenza. Lo studio di Agrawal e colleghi, inoltre, indica che partecipare ad uno studio di fase I permette ai pazienti di mantenere la speranza di una cura.

In questa prospettiva, più che un problema etico, l'**ottimismo terapeutico** sembra essere una comprensibile strategia di adattamento (*coping*). Questo concetto è ben illustrato dalle parole di George Zimmer, un paziente oncologico, in un articolo scritto per promuovere il ruolo dei pazienti nella pianificazione dei trial di fase I: “... *Il nemico non è il dolore o anche la morte, che per noi arriveranno comunque. Il nemico è il cancro, e noi vogliamo vederlo annientato e sconfitto. (...) è così che preferisco morire: non da suicida, non nell'accettazione passiva, ma nell'impegno della mia lotta*”<sup>236</sup>.

È probabile che le parole di Zimmer riflettano i sentimenti di molti malati oncologici. È dunque importante che l'ottimismo terapeutico non sia confuso con il fraintendimento terapeutico, e che i medici ricercatori si impegnino a rendere i partecipanti più informati e consapevoli di tutti i rischi e dei benefici della ricerca<sup>132</sup>.

## CAPITOLO 6

### LE SPERIMENTAZIONI CLINICHE DI FASE I

Come abbiamo già avuto modo di analizzare, per sperimentazione clinica si intende qualsiasi studio sull'uomo finalizzato ad identificare o verificare gli effetti di un nuovo farmaco (o di un farmaco già esistente) testato per nuove modalità di impiego terapeutico, con l'obiettivo di accertarne la sicurezza e l'efficacia.

La sperimentazione si articola in diverse fasi e viene effettuata prima su modelli cellulari e animali (sperimentazione preclinica) e poi sull'uomo (sperimentazione clinica). La fase preclinica è volta ad osservare i meccanismi di azione ed il livello di tossicità della molecola su un organismo vivente (via di somministrazione, parametri farmacocinetici e farmacodinamici). Inizialmente vengono eseguiti studi "in vitro" al fine di comprendere le caratteristiche della nuova sostanza da cui si ritiene di poter ricavare un farmaco. Solo quando è stato confermato dagli studi in laboratorio che la molecola possiede potenziali effetti terapeutici si può passare alla sperimentazione sugli animali. Gli studi "in vivo" hanno lo scopo di verificare se l'efficacia della sostanza attiva dimostrata in vitro viene confermata in specifici modelli animali di malattie umane. Tali studi hanno anche lo scopo di fornire dati preliminari sul comportamento della molecola sperimentale all'interno dell'organismo in termini di assorbimento, distribuzione nei tessuti, metabolismo ed escrezione (farmacocinetica) e di dimostrare l'effettiva sicurezza prima di iniziare la sperimentazione nell'uomo (tossicologia)<sup>132</sup>.

La sperimentazione clinica sull'uomo si articola in un processo articolato, costituito da quattro fasi sequenziali, di cui la fase 1 rappresenta il primo importante step. Infatti, solo se il farmaco dimostra di avere un livello di tossicità accettabile rispetto al beneficio previsto (il cosiddetto profilo rischio/beneficio), può passare alle successive fasi della sperimentazione.

## **6.1 I TRIALS CLINICI DI FASE 1**

### ***6.1.1 Generalità***

Con il termine di studi di fase 1 si intendono quegli studi che per primi valutano l'impiego di una nuova terapia sull'uomo<sup>121</sup>. La fase I serve a raccogliere dati su dosaggio, tempi d'azione, distribuzione e metabolismo, tollerabilità – ma non ancora su efficacia – di una terapia sperimentale. In questa fase della ricerca clinica, il dosaggio di un farmaco in sperimentazione viene gradualmente aumentato fino a definire una dose sicura da utilizzare in modo soddisfacente. Si raccolgono, inoltre, dati sulle modalità di assunzione del farmaco, del suo metabolismo e distribuzione nell'organismo. Anche se nella fase I l'efficacia non è un obiettivo specifico, nei “trials” oncologici si auspica che alcuni pazienti rispondano al trattamento già in questa fase sperimentale.

Tuttavia, i “trials” di fase I oncologici sollevano alcune fondamentali problematiche di carattere generale, riguardanti (a) il rapporto rischio-beneficio che potrebbe essere intrinsecamente sfavorevole per i soggetti e (b) la capacità di esprimere un consenso realmente informato e valido, da parte dei pazienti coinvolti, che può essere compromessa dalla gravità della patologia, tanto da rendere questi particolarmente vulnerabili<sup>237</sup>.

Alcuni studiosi hanno dibattuto sull'eticità dei “trials” oncologici di fase I<sup>237</sup> e se questi offrono realmente una chance di beneficio clinico che giustifichi i rischi che i pazienti devono affrontare. Perciò, un numero crescente di studi empirici ha tentato di quantificare il rapporto rischio-beneficio della ricerca di fase I in ambito oncologico. In generale, la ricerca clinica dovrebbe essere condotta solo quando i rischi sono minimizzati e sono prevedibili i potenziali effetti positivi per i soggetti partecipanti. Pertanto, i potenziali benefici per i pazienti e la società devono giustificare i rischi. In conclusione, i “trials” clinici in cui non è previsto, negli obiettivi, un beneficio diretto per i pazienti partecipanti sono da considerare eticamente accettabili solo se è prevedibile, per gli stessi, un rischio minimo, controllabile e non incidente sulla salute.

È evidentemente auspicabile la definizione delle strategie per facilitare e ottimizzare la valutazione etico-scientifica del “trials”. Le strategie proposte sono qui di seguito elencate.

1. Considerare il valore del trial di fase I<sup>238</sup> per il singolo soggetto. Partecipare al trial potrebbe costituire l'unica alternativa terapeutica per il paziente, anche se le conoscenze disponibili non consentono, nemmeno in via presuntiva, di stabilire la reale possibilità di un beneficio clinico.
2. Valutare concretamente il livello di comprensione dell'informazione fornita ai pazienti includibili nello studio. In ogni sperimentazione clinica è importante verificare la reale comprensione dei soggetti rispetto alle informazioni loro fornite, ma tale esigenza si fa maggiore in un contesto di particolare vulnerabilità, quale l'arruolamento di pazienti oncologici in un “trial” di fase I. Si può prevedere, da parte del CE, non soltanto una adeguata valutazione dei moduli di consenso informato, ma anche la richiesta di strumenti per la verifica oggettiva della comprensione dell'informazione ai fini del consenso. Per distinguere i problemi di comprensione da quelli di capacità di memoria, la valutazione dovrebbe essere effettuata subito dopo che lo studio è stato spiegato al soggetto e prima che al soggetto venga chiesto il consenso. Questa valutazione dovrebbe includere 5 concetti fondamentali qui di seguito elencati.
  - Necessità di contribuire a raccogliere informazioni che potrebbero essere utili ad altri nel futuro.
  - Volontà di partecipare al “trial” pur essendo consapevole dell'assenza o della scarsa rilevanza di benefici medici diretti
  - Previsione di un minimo livello di rischio per il soggetto, anche se al riguardo deve essere specificato che si tratta di previsioni non sempre certe.
  - Assoluta libertà di partecipazione.
  - Assicurazione che la decisione, di partecipare o rifiutare l'arruolamento nello studio, non influenzerà la cura e la gestione della sua malattia.
3. Esaminare le ripercussioni sulla relazione sperimentatore-paziente, un elemento delicato nell'ambito della ricerca soprattutto in quella oncologica. La vulnerabilità dei pazienti oncologici e la peculiarità dei “trials” di fase I rende tale rapporto ancora più difficile. Secondo alcuni autori potrebbe essere ragionevole

considerare, ad esempio, che un altro medico dell'équipe, e non colui che ha in cura il paziente, fornisca l'informazione e raccolga il suo consenso. Questo potrebbe ridurre il rischio che i soggetti si possano sentire influenzati e "costretti" a partecipare allo studio, come potrebbe accadere se a formulare la proposta fosse il proprio medico specialista di riferimento.

### **6.1.2 La normativa di riferimento**

Dal punto di vista normativo, i documenti legislativi inerenti le sperimentazioni di fase I hanno subito, nel tempo, molteplici variazioni ed integrazioni. Di seguito è riportata una breve sintesi delle principali norme.

In primis, il DPR 439 del 21 settembre 2001 sancisce all'art.2 che "*La sperimentazione clinica di fase I comprende un insieme di studi sul volontario sano o ammalato, che riguarda la determinazione del profilo di tollerabilità e quello farmacocinetico-metabolico di un farmaco. [...]*"<sup>239</sup> e che "*Prima di procedere all'avvio della sperimentazione clinica di un medicinale di nuova istituzione [...], i richiedenti sono tenuti ad acquisire il parere favorevole dell'Istituto superiore di sanità. [...]*"<sup>239</sup>.

Nell'ambito dello stesso decreto è istituita la Commissione per l'ammissibilità alla Sperimentazione Clinica di fase I (art.7), la quale ha iniziato i suoi lavori nel marzo 2002 e, con il contributo fondamentale degli esperti dell'Istituto, ha operato nel rispetto delle indicazioni della normativa stessa, dei principi di indipendenza, trasparenza e di rigore scientifico nella valutazione delle singole proposte, elementi che hanno da sempre caratterizzato gli interventi dell'Istituto.

Con il D.L.vo 211/2003 art. 2<sup>50</sup>, l'Istituto Superiore di Sanità è divenuta l'Autorità Competente per l'autorizzazione della sperimentazione di farmaci di nuova istituzione e, successivamente, con il D.L.vo n. 200 del 6 novembre 2007 art.35<sup>51</sup>, per tutte le sperimentazioni cliniche di Fase I, comprendendo di conseguenza anche le cosiddette "*No First in Human*".

Il quadro normativo è stato poi ampliato con il DM del 21 dicembre 2007<sup>240</sup> e con la successiva determina AIFA del 7 marzo 2011<sup>241</sup>, che regolano le modalità di inoltro della documentazione da allegare alla domanda per l'ammissibilità alla

Sperimentazione Clinica di fase I introducendo specificatamente il Modulo di domanda per la richiesta all'Autorità Competente (*CTA form*).

Con la legge 8.11.2012 n.189<sup>242</sup> viene sancito il trasferimento delle funzioni dell'Autorità Competente all'Agenzia Italiana del Farmaco. L'art.12 comma 9 della suddetta legge recita: *“Le competenze in materia di sperimentazione clinica dei medicinali attribuite dal decreto legislativo 24 giugno 2003, n.211, all'Istituto superiore di sanità sono trasferite all'AIFA, la quale si avvale del predetto Istituto, senza nuovi o maggiori oneri a carico della finanza pubblica, ai fini dell'esercizio delle funzioni trasferite, secondo modalità stabilite con decreto del Ministro della salute, sentiti i due enti interessati. Fino all'adozione del decreto del Ministro della salute, l'Istituto superiore di sanità, raccordandosi con l'AIFA, svolge le competenze ad esso già attribuite, secondo le modalità previste dalle disposizioni previgenti”*<sup>242</sup>.

L'AIFA ha successivamente sancito le modalità di gestione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali a seguito del trasferimento della funzione di Autorità Competente mediante la Determina AIFA n. 1/2013 del 7 gennaio 2013<sup>243</sup>. Ad integrazione di questi ultimi provvedimenti, il Decreto del Ministero della salute 27 aprile 2015<sup>244</sup> indica le *“Modalità di esercizio delle funzioni in materia di sperimentazioni cliniche dei medicinali trasferite dall'Istituto Superiore di Sanità all'Agenzia Italiana del Farmaco”*. Il Decreto Ministeriale si applica a tutte le sperimentazioni di Fase I, I-II e I-III, indipendentemente da quale sia la fase di sperimentazione che sarà svolta in Italia.

Attualmente, il documento normativo di riferimento in materia di sperimentazioni cliniche di fase I è rappresentato dalla Determina AIFA del 19/06/2015<sup>245</sup>. In essa sono riportate le definizioni terminologiche, i requisiti minimi delle strutture e le funzioni di ciascuna figura professionale coinvolta nelle cosiddette *“phase Unit I”*.

Nel paragrafo successivo è riportata una breve sintesi di quanto contenuto nella suddetta Determina.

### ***6.1.3 Requisiti minimi necessari per le strutture sanitarie che eseguono sperimentazioni di fase I***

Sulla Determina AIFA del 19/06/2015 è scritto quanto di seguito riportato.

*Allegato 1. Requisiti minimi necessari per le strutture sanitarie, di cui all'art. 11 del Decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 439, che eseguono sperimentazioni di fase I.*

#### **“2. Modalità di accreditamento/autocertificazione e di verifica GCP.**

Come dettagliato nella “Determinazione” di cui il presente documento costituisce allegato, le Unità devono autocertificare il possesso dei requisiti riportati di seguito e dettagliati nelle appendici. L'autocertificazione dovrà essere redatta secondo una modulistica che verrà stabilita con successiva Determinazione del Direttore Generale dell'AIFA, da trasmettere all'Osservatorio nazionale della sperimentazione clinica (OsSC). [...]

L'Ufficio Attività Ispettive GCP dell'AIFA può eseguire ispezioni sulle Unità di fase I ai fini della verifica del possesso dei requisiti autocertificati. Se la verifica ispettiva dovesse individuare carenze critiche rispetto ai requisiti di cui al presente documento, mancata ottemperanza alle normative vigenti, o deviazioni critiche dalle GCP e/o dal protocollo di studio, tali da incidere sulla sicurezza, sui diritti dei soggetti o sulla qualità della sperimentazione (ad esempio: mancanza dei documenti originali attestanti il corretto ottenimento dei dati clinici e di laboratorio), l'Unità sarà sospesa dalla lista delle Unità accreditate per le sperimentazioni di fase I fino a che non saranno risolte tali criticità.

#### **3. Strutture legittimate a condurre sperimentazioni di fase I.**

Gli studi clinici di fase I sui pazienti possono essere condotti esclusivamente presso le Unità di fase I delle strutture ospedaliere pubbliche o ad esse equiparate con esplicita menzione normativa, degli IRCCS nonché delle istituzioni sanitarie private, limitatamente a quelle previste dall'art. 2 del decreto 19 marzo 1998<sup>246</sup> in possesso dei requisiti di cui al presente documento.

Gli studi clinici di fase I sui volontari sani possono essere condotti esclusivamente presso le Unità di fase I delle strutture ospedaliere pubbliche o ad esse equiparate con esplicita menzione normativa, degli IRCCS nonché delle strutture private di cui

all'art. 1 del decreto 19 marzo 1998 in possesso dei requisiti di cui al presente documento.

In tali strutture, le sperimentazioni di fase I possono essere condotte in singole Unità dedicate alle sperimentazioni di fase I ed in possesso dei requisiti di cui al presente documento o in alternativa nei reparti specialistici che per il periodo della sperimentazione utilizzano strutture, procedure e personale dell'Ospedale/IRCCS/Istituzione sanitaria privata di cui al richiamato D.M. 19/03/1998 in possesso dei requisiti di cui al presente documento.

Nei casi di conduzione di sperimentazioni di fase I a fini non industriali, meglio definite nel D.M. 17 dicembre 2004<sup>58</sup>, è necessario che la struttura oltre ai requisiti suddetti, si doti anche di un team per la qualità delle sperimentazioni non profit (Clinical Trial Quality Team/CTQT) che abbia i requisiti e svolga i compiti di cui al documento AIFA CTQT, aprile 2008, *“Requisiti minimi per la partecipazione al progetto AIFA per la qualità nelle sperimentazioni a fini non industriali”*<sup>247</sup> e successivi aggiornamenti. Questo Team, per la qualità può essere dedicato alla Unità di fase I della struttura o potrà operare per tutte le sperimentazioni non profit della struttura ospedaliera, comprese quelle di fase I, condotte nei diversi reparti ospedalieri. Le sperimentazioni di fase I a fini non industriali, come tutte le sperimentazioni a fini industriali, sono tenute a seguire in toto le GCP di cui all'allegato 1 al D.M. 15 luglio 1997<sup>174</sup> e non solo i principi.

Il direttore medico dell'Unità e/o del laboratorio, deve notificare per scritto all'Ufficio Attività Ispettive GCP dell'AIFA ogni deviazione riscontrata durante la conduzione dello studio presso l'Unità stessa, riguardanti le deviazioni critiche dalle GCP, le deviazioni dal protocollo di studio e successivi emendamenti, nonché il venir meno dei requisiti minimi precedentemente autocertificati entro 7 giorni dal momento in cui ne viene a conoscenza includendo le azioni correttive programmate e/o attuate per la soluzione dei problemi suddetti. Tali comunicazioni devono essere inoltrate anche al promotore della sperimentazione ed alla CRO eventualmente coinvolta.

#### **4. Requisiti delle Unità di fase I.**

Le Unità che conducono studi di fase I devono possedere i seguenti requisiti specificati nelle relative appendici e qui di seguito elencati.

- a) Requisiti generali per la parte clinica, inclusi quelli relativi a garantire interventi di emergenza avanzati e relativi requisiti di qualità (appendice 1);
- b) requisiti generali dei laboratori (ove utilizzati) e relativi requisiti di qualità (appendice 2);
- c) requisiti procedurali specifici per la qualità dettagliati in procedure operative standard (appendice 3) secondo la specificità della struttura e della sperimentazione.”

### ***Appendice 1. REQUISITI DELLE UNITA' CLINICHE PER LE SPERIMENTAZIONI DI FASE I.***

#### **“A. Requisiti di carattere generale.**

Taluni requisiti sono applicabili solo nei casi di arruolamento di volontari sani e sono indicati con le lettere (Vs).

#### **1) ORGANIZZAZIONE DELLA STRUTTURA**

(N.B.: la struttura non deve essere necessariamente dedicata in maniera esclusiva alle sperimentazioni)

- a) L’edificio deve essere strutturato in maniera adeguata per il tipo di studi che vengono eseguiti e nel rispetto delle norme di igiene ospedaliera e di sicurezza vigenti.
- b) L’entrata e l’uscita dall’Unità deve essere controllata, mediante registri o altri sistemi di verifica (visivi, informatici, ecc.) che assicurino l’isolamento e la mancanza di contatti con l’esterno da parte dei soggetti (Vs).
- c) L’Unità deve avere un’area per la registrazione, lo screening e l’esame medico dei soggetti (Vs).
- d) L’Unità deve avere un’area per il ricovero dei soggetti che possieda le seguenti caratteristiche:
  - essere abbastanza spaziosa in modo da permettere il passaggio delle attrezzature mediche;
  - letti inclinabili e adattabili per il peso;
  - testate dei letti fornite di presa elettrica e campanello per chiamare gli infermieri; inoltre ogni testata deve essere munita di Unità terminali per la somministrazione di gas medicinali (O<sub>2</sub>, vuoto e Aria Medica).

- e) L'Unità deve avere un'area ricreativa qualora i soggetti rimangano la notte o comunque per periodi prolungati presso l'Unità stessa (Vs).
- f) L'Unità deve avere un'area per la preparazione dei pasti o per la ricezione di essi dall'esterno (Vs).
- g) I servizi igienici devono essere in un numero sufficiente rispetto ai soggetti ricoverati e devono essere forniti di serrature che permettano l'apertura degli stessi anche dall'esterno in caso di emergenza.
- h) L'Unità deve assicurare che siano messe in atto misure per evitare che i soggetti durante la loro permanenza abbiano accesso agli uffici, cucina, laboratori ed altre strutture non connesse alle attività cliniche previste per la sperimentazione.
- i) L'Unità deve essere organizzata in modo che sia possibile monitorare tutti i soggetti presenti, in particolare durante la permanenza dei soggetti presso l'Unità nelle ore notturne.
- j) L'Unità deve avere un locale dedicato ed adeguatamente attrezzato per la ricezione, conservazione e gestione del farmaco sperimentale (IMP) e, se del caso, del prodotto di confronto. Tale locale deve essere accessibile solo al personale autorizzato. Qualora l'Unità di fase I sia un centro privato, non fornito di un Servizio di Farmacia, tale struttura deve avere requisiti equivalenti a quelli di una farmacia ospedaliera ai sensi del D.M. 21 dicembre 2007, art. 7<sup>248</sup>.
- k) Quando l'Unità di fase I è un centro privato, e la struttura equivalente alla farmacia di cui al punto j) esegua operazioni di produzione, che includono anche la sola etichettatura, tali attività devono essere effettuate secondo la Buona Pratica di Preparazione in Farmacia e autorizzate, secondo i casi, ai sensi dell'art. 15 del dlgs 200/2007<sup>51</sup>, e dalle strutture competenti per altre eventuali norme in materia;
- l) L'Unità deve una zona dedicata al trattamento e conservazione dei campioni biologici.
- m) L'Unità deve essere dotata di un archivio, con misure antincendio, antiallagamento e protezione contro insetti, parassiti e roditori, nel quale conservare i documenti delle singole sperimentazioni, di cui al capitolo 8 delle GCP<sup>20</sup>, la documentazione della formazione del personale, le procedure operative standard (SOP, Standard Operating Procedures) e quant'altro previsto dalla normativa vigente in materia. Inoltre, deve essere nominato un responsabile dell'archivio.

n) L'Unità deve possedere un gruppo elettrogeno in caso di blackout; deve essere presente un sistema di allarme collegato alla portineria della struttura (o ad altro servizio equivalente) che assicuri la presenza/reperibilità sulle 24h.

o) I contratti e gli accordi con i promotori delle sperimentazioni devono dettagliare le responsabilità e le procedure per la comunicazione immediata allo sperimentatore di eventuali nuovi dati di sicurezza/tossicologici dell'IMP utilizzato nella sperimentazione di fase I.

## 2) ATTREZZATURE MEDICHE

L'Unità deve essere dotata di:

a) apparecchiature per la rianimazione;

b) strumenti per la visita medica;

c) elettrocardiografo e defibrillatore con funzioni di monitoraggio elettrocardiografico;

d) strumenti per il trattamento dei campioni;

e) sistema di monitoraggio centralizzato in continuo (temperatura, frequenza cardiaca, pressione arteriosa, ECG, ossimetria, altri parametri di rilievo);

f) frigoriferi e congelatori allarmati, con registrazione in continuo della temperatura, collegati alla portineria della struttura (o ad altro servizio equivalente) che assicuri la presenza/reperibilità sulle 24h. In funzione delle specifiche esigenze di ogni studio, potrebbe essere necessario che l'Unità sia dotata o abbia accesso a specifiche strumentazioni di carattere diagnostico e terapeutico quali ad esempio:

a) servizi di radiologia, TAC, RMN;

b) PET e medicina nucleare;

c) ecografo;

d) altro.

## 3) EMERGENZE

a) L'Unità, qualora situata al di fuori di un ospedale, o in un ospedale privo di strutture di emergenza e rianimazione, deve avere un accordo privilegiato scritto per l'accessibilità e fruibilità dei servizi di dette strutture con l'Ospedale più vicino che ne sia fornito (Ospedale di riferimento) per la gestione delle emergenze che possono verificarsi durante le sperimentazioni cliniche. Il personale dei servizi di emergenza (Pronto Soccorso, Rianimazione e Terapie intensive) dell'Ospedale di riferimento

deve essere a conoscenza della presenza di tale Unità per le sperimentazioni di fase I, del tipo di sperimentazioni che sono ivi condotte e del fatto che soggetti arruolati presso tale Unità potrebbero avere urgente necessità di adeguati trattamenti in caso di emergenza.

b) L'accordo privilegiato scritto con l'Ospedale di riferimento deve prevedere l'applicazione di specifiche procedure finalizzate alla verifica che le informazioni ricevute siano state trasmesse a tutto il personale che opera nei servizi di emergenza.

c) L'Ospedale di riferimento deve essere raggiungibile in un tempo non superiore ai 15 minuti.

d) L'Unità di fase I deve essere realizzata in modo da garantire l'accesso facilitato ad una ambulanza. Porte, corridoi ed ascensori devono essere atti a consentire il trasporto di una barella senza difficoltà.

e) L'Unità deve essere dotata di un sistema validato di gestione immediata delle emergenze (rianimazione e stabilizzazione) e di trasferimento successivo all'Ospedale di riferimento, quando necessario.

f) Il personale dell'Unità deve essere opportunamente formato, secondo specifiche procedure, sulle pratiche iniziali di rianimazione come la gestione delle vie aeree e la ventilazione, l'intubazione e la somministrazione di liquidi, di adrenalina, la rianimazione cardio-polmonare (RCP) e l'uso del defibrillatore (Corso Basic Life Support – BLS/D). Il personale medico deve ricevere formazione sul supporto immediato delle funzioni vitali, Immediate Life Support, (ILS). La formazione e l'aggiornamento nel settore delle emergenze devono essere eseguiti annualmente; deve essere prevista la valutazione di tale formazione e competenza che deve essere documentata.

g) Deve essere utilizzabile un carrello per le emergenze in ogni area principale, che può essere spostato rapidamente dove è necessario. Il carrello deve contenere il materiale:

- per l'assistenza ventilatoria: bombola di ossigeno, laringoscopio, tubi tracheali, aspiratore, pallone di Ambu, strumenti per l'intubazione e la tracheotomia di emergenza, mascherine di varie misure;
- per l'assistenza circolatoria: strumenti per l'incannulamento, aghi cannula, deflussori, siringhe, liquidi per infusione IV;

- farmaci per le emergenze;
- defibrillatore con funzione di monitoraggio elettrocardiografico;
- misuratore pressione del sangue.

Il contenuto del carrello deve essere controllato, secondo specifiche SOP, ogni settimana e i controlli documentati. Le date di scadenza dei medicinali sul carrello devono essere controllate regolarmente e tutte queste verifiche documentate. Se il carrello o i farmaci sono sigillati, tale chiusura deve essere controllata settimanalmente.

h) Devono essere presenti pulsanti di allarme nelle aree dove i soggetti soggiornano durante la permanenza nell'Unità (docce, bagni, reparti, area ricreativa per Vs). Il personale dell'Unità deve essere in grado di aprire le porte dei servizi igienici dall'esterno in caso di emergenza.

i) Ai soggetti devono essere forniti uno o più numeri di contatto attivi 24 ore per le emergenze quando essi sono fuori dall'Unità. Nello stesso tempo l'Unità deve conservare i numeri di telefono dei soggetti per poterli contattare in caso di necessità.

j) L'Unità deve avere un piano per i casi imprevisti, che deve includere la disponibilità di specifici antidoti o trattamenti di emergenza basati sulla farmacologia dell'IMP. Tale piano deve essere regolato da una specifica procedura che ne abbracci tutti gli aspetti; è altresì necessario individuare una persona di riferimento e garantire la conoscenza del piano da parte degli operatori.

#### 4) PERSONALE IN SERVIZIO PRESSO L'UNITÀ

a) I nominativi del personale e le relative funzioni devono essere descritti in un organigramma.

b) L'Unità deve avere essere dotata di personale qualificato e adeguato alle attività da svolgere e formato appropriatamente sulle Norme di Buona Pratica Clinica e sulla gestione delle emergenze mediche. In particolare, tale personale deve essere articolato come qui di seguito illustrato

- un direttore medico, abilitato alla professione, responsabile della supervisione clinica degli studi, laureato in medicina e chirurgia da almeno 8 anni, con specializzazione in area medica e con documentata esperienza internistica, con esperienza nel settore e con buona conoscenza della metodologia generale della sperimentazione clinica;

- un medico farmacologo o con documentata esperienza nel settore;
  - uno o più medici (laureati da almeno 5 anni) di cui, almeno uno, con conoscenza delle procedure di rianimazione e almeno uno, nei casi di sperimentazioni su volontari sani, con specializzazione in discipline farmacologiche o documentata esperienza nel settore;
  - almeno una persona con laurea in farmacia o CTF incaricata di provvedere alla gestione dei farmaci (conservazione, dispensazione, contabilità del farmaco sperimentale, altre mansioni connesse con la gestione dei medicinali sperimentali e dei farmaci per l'emergenza);
  - almeno un infermiere, con titolo riconosciuto dalle norme vigenti, con conoscenza e documentata formazione nelle procedure di rianimazione e nelle GCP (Infermiere di Ricerca);
  - almeno una persona con laurea idonea incaricata del trattamento e della conservazione dei materiali biologici raccolti durante lo studio e della loro trasmissione al laboratorio incaricato delle analisi;
  - lo sperimentatore principale deve avere esperienza clinica rilevante e specializzazione attinente alla patologia trattata; detti requisiti devono essere documentati;
  - un responsabile QA, in possesso di requisiti di cui al D.M. 15 novembre 2011<sup>122</sup>;
  - un monitor facente parte dell'organigramma dell'Unità stessa o fornito da ciascun promotore per ogni specifica sperimentazione; tali monitor debbono essere in possesso di requisiti di cui al D.M. 15 novembre 2011;
  - un auditor in possesso dei requisiti di cui al D.M. 15 novembre 2011 per una verifica (audit) almeno annuale sul sistema di qualità della struttura e almeno su una sperimentazione condotta nell'anno;
  - una figura di raccordo tra l'Unità sperimentale di fase I e il Promotore, la CRO (Contract Research Organization) interessata e le competenti Autorità regolatorie; tale funzione di coordinamento deve interessare anche la gestione dei dati sperimentali fino alla trasmissione al Promotore.
- c) Le sperimentazioni di fase I in pediatria possono essere condotte solo in reparti ospedalieri pediatrici e comunque solo se nell'ambito del team sperimentale vi siano

medici specializzati in pediatria e specializzati in discipline attinenti al protocollo dello studio.

d) Deve essere dimostrato che un numero sufficiente di personale qualificato, in relazione ai soggetti arruolati, sia presente nell'Unità durante i giorni delle somministrazioni e le notti in cui i soggetti pernottano presso l'Unità stessa.

e) Qualora l'Unità svolga attività di analisi statistica e/o gestione dei dati si dovrà dotare del personale e dei requisiti previsti dall'art. 6 del D.M. 15 novembre 2011.

f) Deve essere presente documentazione (job description, curriculum vitae, registrazione della formazione teorica e pratica), che dimostri che il personale in servizio presso l'Unità possiede i requisiti previsti dal presente documento, compresa la formazione e l'aggiornamento in GCP.

L'Unità può avvalersi, in funzione delle specifiche esigenze di ogni studio, di singoli professionisti, come oncologi, infettivologi, cardiologi, etc. con i quali stipula specifici contratti<sup>245</sup>.

#### **“B. Requisiti specifici per garantire interventi di emergenza avanzati.**

Le sperimentazioni di fase I con farmaci ad alto rischio, in conformità del combinato disposto dell'art. 2, commi 1 e 2, del DPR 439/2001<sup>5</sup> e dell'art. 3, commi 1 e 2, del dlgs 200/2007<sup>7</sup>, possono essere condotte esclusivamente nel paziente e solo nei casi in cui i benefici previsti per la sua patologia ne giustifichino i rischi. In tale tipologia di sperimentazioni con farmaci sperimentali ad alto rischio, sono necessari i requisiti specifici qui di seguito riportati.

a) L'Unità sperimentale di fase I deve essere collocata all'interno di un ospedale con reparto di rianimazione.

b) L'Unità sperimentale deve poter contattare, se richiesto dal caso, 24 ore al giorno il personale dell'ospedale che si occupa di gestire le emergenze e che deve arrivare nell'Unità sperimentale di fase I entro pochi minuti dall'emergenza.

c) L'Unità sperimentale di fase I deve dimostrare che personale con esperienza e formato adeguatamente nel settore delle emergenze, tramite superamento, almeno ogni 2 anni, di corso di Basic Life Support (BLS/D), sia presente nei giorni di somministrazione dell'IMP. I medici in servizio presso il Centro devono essere formati oltre che sul Basic Life Support (BLS/D) anche sugli standard del supporto

avanzato delle funzioni vitali, Advanced Life Support (ALS) e devono avere esperienza nella gestione delle emergenze mediche.

La formazione nelle emergenze mediche e il continuo aggiornamento in questo settore da parte dei medici in servizio presso l'Unità di fase I deve essere stabilita da apposita procedura operativa standard. Tale procedura deve prevedere, tra l'altro, la valutazione di tale formazione e competenza che deve essere documentata. La documentazione di tale formazione deve essere conservata presso l'Unità”<sup>245</sup>.

#### **“C. Requisiti di qualità.**

L'Unità deve avere un appropriato sistema di assicurazione di qualità (QA) e designare un responsabile della gestione di tale sistema; quanto sopra deve rispondere ai requisiti previsti dal D.M. 15/11/2011 (art. 3, comma 1, lettera *b*).

L'Unità deve avere SOP scritte, per ogni aspetto legato allo studio, di cui almeno quelle indicate in appendice 3, da integrare con SOP specifiche secondo la specificità della struttura e della sperimentazione.

Verifiche indipendenti della struttura clinica (audit) devono essere condotte per assicurare la conformità della stessa alla normativa vigente in materia ed alle procedure operative standard. Rapporti degli audit devono essere preparati e conservati”<sup>245</sup>.

Per brevità e necessità di sintesi si omette di riportare l'Appendice 2 (Requisiti dei Laboratori per le Sperimentazioni di fase I). Di seguito si riporta l'Appendice 3.

#### ***Appendice 3. LISTA DELLE PROCEDURE OPERATIVE STANDARD***

“L'Unità deve dotarsi delle procedure, fra quelle di seguito elencate, relative alle attività che effettivamente compie; le procedure devono essere comprensive di moduli/modelli finalizzati alla dimostrazione della avvenuta attività.

##### **a. Parte generale, sia per la parte clinica che per i laboratori**

- Preparazione, approvazione, revisione, distribuzione e archiviazione delle SOP.
- Organigramma del centro e job description (responsabilità del personale del centro).
- Gestione della formazione del personale.

- Organizzazione dei turni del personale.
- Gestione delle verifiche interne ed esterne (audit).
- Progettazione e programmazione di uno studio, Conduzione e gestione degli studi (anche a fini non industriali).
- Archiviazione documentazione.
- Contratti con i promotori.
- Modalità di verifica, individuazione e comunicazione all'Ufficio Attività Ispettive GCP e di Farmacovigilanza dell'AIFA di deviazioni critiche alla GCP, deviazioni critiche al protocollo di studio e successivi emendamenti, e dell'avvenuta carenza dei requisiti minimi precedentemente autocertificati, nonché di comunicazione delle relative azioni correttive.
- Comunicazioni delle SUSAR via Eudravigilance Clinical Trial Module (CTM) nei casi di sperimentazioni cliniche a fini non industriali.
- Conflitti di interesse del personale dell'Unità.
- Indicatori di monitoraggio delle attività dell'Unità.
- Gestione delle azioni correttive e preventive.
- Gestione della comunicazione.
- Gestione prodotti non conformi.

#### **b. Parte clinica**

- Valutazione della fattibilità della sperimentazione.
- Valutazione e gestione del rischio dell'IMP.
- Gestione del rischio delle sperimentazioni.
- Procedura per l'incremento delle dosi.
- Contatti con altri reparti coinvolti nella sperimentazione (laboratori, Diagnostica di Immagine ecc.).
- Stesura e revisione del protocollo di studio (anche ai fini non industriali).
- Emendamenti al protocollo.
- Consenso informato e foglio informazioni.
- Ottenimento del consenso informato.
- Stesura, revisione e compilazione delle CRF (Case Report Form).
- CRF elettroniche.
- Cartella clinica e ambulatoriale.

- Investigator's Brochure.
- Investigator's file.
- Documentazione da inviare all'Autorità Competente (AC) per le Fasi I.
- Documentazione da inviare al CE e all'AC per l'approvazione del protocollo e/o emendamenti.
- Piano di Monitoraggio, esecuzione del monitoraggio (inclusa la verifica dei dati originali).
- Gestione del farmaco sperimentale in accordo alla GCP: locali per la conservazione, modalità di preparazione, modalità per la contabilità del farmaco, modalità di registrazione (cartacea e/o informatica), modalità di consegna alla Farmacia e da questa all'Unità di sperimentazione.
- Preparazione lista di randomizzazione, procedure di apertura del cieco.
- Raccolta e gestione dati clinici di sicurezza.
- Stesura revisione e approvazione del report dello studio clinico.
- Gestione emergenze:
  - a) trasferimento dei soggetti all'ospedale più vicino, nei casi di emergenza; tale SOP deve includere la previsione di come tutte le informazioni mediche importanti sul soggetto e sullo studio siano trasferite all'ospedale;
  - b) procedure di trattamento dei casi di emergenza in acuto;
  - c) formazione e mantenimento della formazione nelle procedure di rianimazione;
  - d) procedure di emergenza medica comune come arresto cardiaco, anafilassi, ipotensione, sincope;
  - e) procedure di evacuazioni dei soggetti a causa di un incendio, che tengano conto del fatto che uno studio può essere in corso (es. trasferimento di un paziente che è sottoposto da una flebo);
  - f) adeguata presenza dei medici durante il periodo di studio;
  - g) disponibilità di assistenza medica al di fuori delle ore lavorative e contatti con i promotori delle sperimentazioni;
  - h) conservazione dei codici di randomizzazione e procedure di apertura del cieco in emergenza;

i) procedura che assicuri che i Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (SUSAR) e i Serious Adverse Events (SAE) – siano comunicati senza ritardi, così che gli studi in corso, qualora necessario, possano essere emendati o interrotti;

j) procedure per l'incremento delle dosi, in condizioni di massima sicurezza.

- Gestione generale e manutenzione ordinaria e straordinaria delle apparecchiature mediche, frigoriferi e congelatori (log books).
- Gestione dei sistemi computerizzati utilizzati nell'Unità di fase I (convalide, audit trial, accesso controllato).
- Data base dei soggetti.
- Screening e arruolamento dei soggetti.
- Modalità di identificazione dei soggetti.
- Coinvolgimento del medico curante dei soggetti.
- Pagamento dei rimborsi spese ai soggetti.
- Procedure per l'entrata e uscita dall'Unità (Vs).
- Gestione del check-in e check-out dei soggetti.
- Monitoraggio clinico dei soggetti all'interno dell'Unità.
- Programmazione, preparazione e fornitura dei pasti per i soggetti.
- Raccolta campioni di sangue dai soggetti.
- Procedure relative ai risultati di laboratorio (modalità di revisione, tempestiva comunicazione nel caso di risultati che potrebbero influire sulla sicurezza dei soggetti in sperimentazione).
- Centrifugazione, divisione in aliquote, conservazione e trasferimento al laboratorio dei campioni di sangue dei soggetti.

### **c) Parte di laboratorio**

- Pulizia della vetreria.
- Gestione carico e scarico materiale di consumo.
- Gestione sostanze chimiche, manipolazione, stoccaggio e smaltimento.
- Preparazione soluzioni standard e soluzioni tampone.
- Gestione campioni biologici (ricevimento, accettazione, controllo dei campioni e della documentazione di accompagnamento, procedure per la conservazione dei campioni, smaltimento).

- Analisi campioni biologici.
- Gestione dei valori fuori specifica.
- Spedizione campioni biologici presso altri laboratori analitici (se applicabile).
- Validazione di un metodo bioanalitico.
- Criteri di accettazione batch analitici.
- Integrazione dei cromatogrammi.
- Elaborazioni dati di farmacocinetica.
- Rianalisi dei campioni.
- Identificazione delle apparecchiature del laboratorio e programmazione manutenzione e calibrazione.
- Utilizzo, pulizia, calibrazione, manutenzione ordinaria e straordinaria strumenti e apparecchiature.

N.B. eventuali altre attività non comprese nell'elenco suddetto devono essere oggetto di SOP<sup>245</sup>.

## **6.2 CONSIDERAZIONI DI ETICA SUI TRIALS ONCOLOGICI DI FASE I**

I *trials* oncologici sollevano problemi etici particolari soprattutto nella fase I.

La fase I viene generalmente condotta, seguendo protocolli rigidamente prestabiliti, su un numero di volontari sani variabile, in genere inferiore alle 100 unità. Nel caso specifico dell'oncologia non si reclutano volontari sani, che potrebbero subire danni inaccettabili dall'uso del farmaco sperimentale, bensì pazienti oncologici in stadio avanzato. La fase I è essenziale per valutare la tollerabilità di ciò che, sulla base dei risultati ottenuti con la sperimentazione preclinica, si spera possa diventare un nuovo farmaco. La fase I è infatti finalizzata ad individuare dosaggi tollerabili ed eventuali effetti avversi, in termini sia qualitativi, sia quantitativi. Dunque nella fase I non si cercano ancora dati sull'efficacia (come avverrà nelle fasi II e III), ma si vogliono individuare le dosi tollerabili<sup>249</sup>. Le informazioni di tossicità raccolte nella fase I vengono ottenute somministrando a gruppi di soggetti diverse dosi diverse del nuovo farmaco in studio, fino ad individuare una dose oltre la quale si determinano fenomeni tossici. Il “nuovo farmaco” (o almeno candidato tale) può essere non soltanto una nuova molecola, ma anche, per esempio, un'associazione tra farmaci, un

vaccino, o altro. Se la tossicità non è grave ed è reversibile, la sperimentazione procede con la fase II.

In genere, nel disegno “standard” di fase I gli effetti terapeutici si realizzano in un range tra l’80% e il 120% della massima dose tollerata<sup>250</sup>. Pertanto, le coorti che ricevono dosaggi minori incontrano minori rischi di effetti tossici, ma anche poche probabilità di effetti terapeutici. Per il medesimo motivo, inoltre, la massima dose tollerata in fase I generalmente diventa la dose raccomandata per la successiva fase II.

Nella sperimentazione di fase I in oncologia ci si deve dunque aspettare che alcuni pazienti (almeno quelli che ricevono le dosi più elevate) subiscano effetti tossici marcati, anche se reversibili, a fronte di benefici improbabili e incerti. Inoltre, per la maggioranza dei pazienti, che ricevono dosi inferiori a quelle tossiche, sono possibili effetti avversi e non vi sono speranze di benefici, essendo in genere gli effetti terapeutici per la specifica patologia realizzabili soltanto alle dosi tossiche.

Tutto ciò determina problemi etici di impatto rilevante. Vi è, infatti, un’evidente difformità rispetto alla Dichiarazione di Helsinki della World Medical Association, la quale all’art. 5 prevede: *“Nella ricerca su soggetti umani, le considerazioni correlate con il benessere del soggetto umano devono avere la precedenza sugli interessi della scienza e della società”*<sup>17</sup>. In questo caso il “benessere del soggetto” è minacciato da danni che potrebbero insorgere a causa della sperimentazione.

La stessa Dichiarazione stabilisce all’art. 19: *“La ricerca medica è giustificata solo se vi è una ragionevole probabilità che le popolazioni in cui la ricerca è condotta possano beneficiare dei risultati della ricerca”*<sup>17</sup>. Anche questo principio risulta spesso disatteso per le sperimentazioni di fase I in oncologia.

Analogamente, la direttiva 2001/20/CE della Commissione Europea sulla sperimentazione clinica all’articolo 3, paragrafo 2a stabilisce che: *“La sperimentazione clinica può essere intrapresa esclusivamente a condizione che i rischi e gli inconvenienti prevedibili siano stati soppesati rispetto al vantaggio per il soggetto della sperimentazione e per altri pazienti attuali e futuri”*<sup>39</sup>.

La sperimentazione di fase I in oncologia va dunque a toccare la nozione di “utilità collettiva”, che è tra le più problematiche per l’etica biomedica. La sfida è

individuare percorsi allo stesso tempo rispettosi per il benessere del paziente e utili per l'avanzamento delle conoscenze, e quindi per il bene futuro di tante persone.

Negli ultimi anni, alcune reviews hanno dimostrato che, rispetto ai decenni passati, i pazienti che partecipano a trial di fase I hanno maggiori possibilità di ottenere benefici dalla partecipazione piuttosto che subire effetti tossici<sup>251,252</sup>, tanto che la partecipazione a un trial di fase I potrebbe costituire una “*ragionevole opzione terapeutica*”<sup>253</sup>.

La maggior sicurezza dei trial di fase I dipenderebbe dal fatto che non tutti gli studi testano chemioterapici citotossici ma nuovi agenti biologici “personalizzati”, e non tutti gli studi sono “*first in man*” ma testano nuove combinazioni di farmaci o nuovi dosaggi di farmaci già in uso.

In accordo al parere di alcuni, la maggior sicurezza dei trial di fase I è anche dovuta ad un più attento processo di revisione da parte dei comitati etici, sebbene gli stessi CE non sembrano riferirsi a standard riconosciuti nella valutazione dei rischi e benefici per i trials di fase I<sup>254</sup>. Tuttavia, la maggior sicurezza dei trials di fase I potrebbe anche dipendere dalla tendenza delle riviste di pubblicare solo gli studi con esito favorevole.

Date queste premesse si possono fare alcune raccomandazioni, che sono qui di seguito elencate.

Nella conduzione di sperimentazioni oncologiche di fase I è raccomandata una particolare cautela nel calcolo di rischi e benefici<sup>255</sup>. In particolare si suggerisce di:

- selezionare i pazienti partecipanti per i quali si sono esaurite le opzioni terapeutiche, ma non giunti ad una fase tale da renderli incapaci di esprimere il consenso;
- diminuire il numero di soggetti che ricevono i dosaggi inferiori del farmaco ad esempio includendo coorti meno numerose, dosaggi iniziali più elevati, schemi di aumento del dosaggio più rapidi ed aumenti del dosaggio intra-paziente e tra coorti di pazienti;
- prestare particolare attenzione nel momento del consenso informato, per evitare il cosiddetto fraintendimento terapeutico (si veda il paragrafo 5.6). Possono essere adottati fogli informativi appropriati per la fase I che indicano esplicitamente che si tratta di una sperimentazione di fase I, finalizzata ad individuare eventuali

eventi avversi, e che non sono attesi benefici. Si deve cioè evitare di alimentare illusorie attese, avendo allo stesso tempo cura, in un difficile equilibrio, di non scoraggiare il paziente eliminando ogni speranza. Si deve esplicitare il fatto che le dosi che potrebbero determinare effetti terapeutici corrispondono in genere a dosi tossiche, che possono comportare rischi anche gravi<sup>256</sup>.

### **6.3 STUDI ONCOLOGICI DI FASE 1 NEI PAZIENTI ANZIANI**

La popolazione anziana (di età > 70 anni) è stata da sempre poco rappresentata negli studi clinici in generale ed in quelli oncologici in particolare. Barnett e collaboratori<sup>257</sup> hanno valutato che solo il 30% dei pazienti oncologici sopra i 65 anni risultano arruolati negli studi clinici, mettendo in evidenza, inoltre, come questi risultino in una sottopopolazione estremamente selezionata.

Il principale timore nell'arruolare un paziente anziano/ultra-anziano all'interno di una sperimentazione clinica è rappresentato, essenzialmente, dalla complessità clinica che li caratterizza e dal conseguente timore che le loro caratteristiche cliniche (in termini di fragilità, comorbidità e politerapia) possano inficiare l'accuratezza e la purezza dei dati del trial stesso. Circa il 20% dei pazienti oltre i 70 anni, infatti, manifesta più di 5 comorbidità<sup>257</sup>.

Questo risulta particolarmente evidente per gli studi di fase 1, dai cui risultati dipende il successo "registrativo" del farmaco sperimentale.

Una recente review<sup>258</sup> ha riportato le raccomandazioni stilate dalla Conferenza tra NCI (*National Cancer Institute*), CARG (*Cancer Aging Research Group*) e NIA (*National Institute of Aging*) allo scopo di valutare il livello di evidenze e le aree di maggiore alto interesse in oncologia geriatrica. A fronte del 28% di pazienti oncologici con età maggiore di 75 anni, soltanto il 10% di questi è risultato arruolato negli studi clinici. Altro punto importante evidenziato come necessario è stato la partecipazione agli studi clinici randomizzati, allargati a tutte le età, suddividendole poi per sottogruppi all'atto della valutazione. Anche gli studi ad unico braccio sono risultati positivi in questa popolazione, in quanto permettono di valutare la situazione funzionale in rapporto alla qualità di vita. La parte più interessante ha riguardato, tuttavia, il concetto di *extended trial*, rivolto agli studi di fase III. Secondo tale pratica, al termine dell'arruolamento dei pazienti, dopo aver effettuato l'analisi dei

dati, una volta evidenziato il braccio terapeutico più efficace, viene valutato se il tasso di arruolamento dei pazienti anziani è stato adeguato. Quando tale aspetto non è soddisfatto, si dispone la riapertura dell'arruolamento a favore dei pazienti anziani, così da innalzare la percentuale di rappresentanza di questa popolazione.

Un recente editoriale di Balducci L. e colleghi<sup>259</sup> ha indagato con maggiore precisione le problematiche connesse con l'arruolamento dei soggetti anziani nelle sperimentazioni di fase I. Nell'editoriale è stata presa in esame la review di Mahipal e collaboratori<sup>260</sup>. Tale studio fornisce una recente e sufficientemente ampia revisione della letteratura, che ha compreso 39 studi per un totale di 1.162 partecipanti, 380 dei quali con un'età compresa tra 65 e 91 anni. Tali studi sono stati condotti in un arco temporale di 10 anni. Nella loro ricerca, Mahipal e coautori hanno confermato i precedenti dati riportati in letteratura e, in particolare, che (i) l'età media delle persone coinvolte nelle sperimentazioni di fase I è di circa 10 anni più giovane rispetto all'età media della popolazione oncologica generale<sup>261</sup> e (ii) l'età compresa tra 65 e 75 anni non sembra influenzare l'efficacia o la tossicità dei farmaci utilizzati nel corso della sperimentazione<sup>262,263,264,265</sup>. Inoltre, è stato riportato che il rischio di tossicità aumenta con l'aumentare dell'età. Questo dato è nuovo, ma non inatteso, in quanto l'età è universalmente riconosciuto come fattore di rischio per la tossicità e la mortalità trattamento-relata. I principali limiti di tale raccolta sono il disegno retrospettivo dello studio, l'inadeguata valutazione geriatrica multidimensionale di tutti i soggetti coinvolti, una generale sotto-rappresentazione della popolazione più anziana (>80 anni), una inadeguata raccolta dati inerenti la *poli-terapia* dei soggetti arruolati e l'assenza di dati riguardanti gli studi con i nuovi farmaci *targeted-oriented*.

Tuttavia, nonostante tali limitazioni, il lavoro è stato pubblicato con 3 obiettivi principali:

1. ribadire l'importanza dell'età biologica (o fisiologica) – più di quella anagrafica – nella partecipazione dei soggetti anziani nei trials oncologici;
2. discutere quali disposizioni renderebbero i risultati degli studi clinici con soggetti anziani più significativi;
3. affrontare la discussione sul fatto che un certo numero di “posti” nelle sperimentazioni cliniche di fase I dovrebbero essere riservati alle persone anziane.

Alla luce dei dati emersi da tale revisione, Balducci e collaboratori hanno aggiunto alcune ulteriori argomentazioni sul tema.

Innanzitutto, è stato sottolineato come gli studi oncologici di fase I sono rilevanti per gli individui di tutte le età. Quando questi trials sono condotti nei pazienti di età avanzata, la ricchezza di informazioni che ne deriva può aiutare a contestualizzare gli effetti del nuovo farmaco. Inoltre, tutti gli studi oncologici effettuati negli anziani, compresi quelli di fase I, dovrebbero fornire una valutazione dell'età fisiologica dei partecipanti (es. l'aspettativa di vita, gli indici di comorbidità e fragilità e la tolleranza allo stress). Questa stima può essere ottenuta attraverso una completa valutazione geriatrica validata a tale scopo<sup>266</sup> ed un'attenta ricostruzione dell'anamnesi farmacologica dei pazienti. Quest'ultima è importante per ottenere dati più completi sulle tossicità e le interazioni, non sospette, tra farmaci. Relativamente all'aspetto delle tossicità, sono necessari maggiori dati relativi agli effetti di studi clinici di fase I su individui di età uguale o superiore ai 75 anni. Un unico report ha raccolto i dati provenienti da 28 pazienti con età uguale od inferiore a 80 anni arruolati in studi di fase I. Da tale revisione è emerso che, malgrado l'esiguità numerica del campione, le tossicità dose limitanti in questa popolazione *chemotherapy-naive*, sono maggiori rispetto a quelle riscontrate nei soggetti più giovani<sup>267</sup>. Likewise e collaboratori hanno successivamente dimostrato che le tossicità dose limitanti aumentano con l'aumentare dell'età nei pazienti a partire dai 70 anni, ma restano comprese all'interno di un intervallo accettabile<sup>268</sup>. Questi risultati, seppur limitati, pongono il quesito circa l'esistenza di una soglia di età cronologica oltre la quale possiamo aspettarci una riduzione nella tossicità dose-limitante nella maggior parte dei pazienti. Per più di 20 anni, la comunità scientifica ha sostenuto che l'età fisiologica (biologica) dovrebbe sostituire l'età cronologica (anagrafica) nella scelta delle cure dei pazienti più anziani e nell'arruolamento degli stessi nelle sperimentazioni cliniche oncologiche<sup>266</sup>. Se questo è un principio clinico generale, il costante aumento della popolazione ultra-anziana rende legittimo chiedersi se l'età cronologica rifletta accuratamente una riduzione critica della riserva fisiologica nella maggior parte delle persone di età superiore agli 85 anni.

Un altro tema, ampiamente dibattuto, è quello delle seconde neoplasie. Infatti, un'attuale domanda riguarda la legittimità dell'esclusione dagli studi clinici dei

pazienti con pregresse neoplasie. Dati epidemiologici indicano che in circa il 20% dei pazienti di età uguale o superiore a 70 anni è presente una seconda neoplasia<sup>269</sup>. Nella maggioranza dei casi, si tratta di neoplasie indolenti, misconosciute fino a quel momento (es carcinomi prostatici o malattie ematologiche indolenti a decorso cronico) che non hanno un impatto nella sopravvivenza dei pazienti per un lasso di tempo dell'ordine di anni. Per questo motivo non tutti gli autori concordano nell'escludere i pazienti con tali diagnosi dagli studi clinici in oncologia. Un primo passo in tal senso è rappresentato dal riconoscimento, avvenuto recentemente, che alcune neoplasie a decorso clinico particolarmente indolente non devono rappresentare un criterio di esclusione dagli studi clinici. Esempi di tali seconde neoplasie consistono in carcinomi cutanei non-melanoma trattati chirurgicamente in maniera radicale, carcinoma uroteliale vescicale superficiale, carcinomi in situ della cervice o della mammella, carcinoma prostatico localizzato con Gleason score  $\leq 6$ . È auspicabile, inoltre, prendere in considerazione le circostanze che possono impedire alle persone anziane di aderire ad una sperimentazione clinica, specie di fase I, e come questi impedimenti possono essere abbattuti<sup>270</sup>. In aggiunta, alla maggiore prevalenza di condizioni mediche che possono determinare l'esclusione dei pazienti dalla partecipazione alla sperimentazione, altre barriere possono includere disponibilità limitata di trasporto, mancanza di care givers e/o adeguato supporto socio-economico e pregiudizi professionali, etici o familiari.

In conclusione, è particolarmente attuale la domanda se è necessario condurre trials di fase I riservate agli anziani. Questa domanda in realtà è più etico-filosofica che scientifico-pratica. Molte giustificazioni ed argomentazioni possono essere addotte a sostegno di una risposta affermativa o negativa a tale quesito. Più in generale si può rispondere sostenendo che le persone anziane non dovrebbero essere escluse a priori dalle sperimentazioni di fase I. Allo stesso tempo, non dovrebbero ricevere un trattamento speciale.

L'obiettivo finale di un trial di fase I è stabilire la dose massima tollerata di un farmaco, e questo è sicuramente raggiunto con più facilità non arruolando una popolazione complessa come quella anziana. Tuttavia è auspicabile che nei trials oncologici vengano riservati un numero adeguato di "posti" per persone di età pari o superiore ai 70 anni. Per evitare le problematiche connesse alle tossicità dose-

limitante sopra discusse, questo può essere realizzato a partire dagli studi di fase 2. Tale metodo può aiutare a stabilire come l'età influenza la farmacologia di un farmaco e se una riduzione della dose, nella popolazione più anziana, può ottenere risultati simili in termini di efficacia, ma con meno tossicità.

## APPENDICE 1

### Il sistema degli indicatori per il governo della sperimentazione clinica<sup>22</sup>

Area	Nome indicatore
Ricavi	1. Preventivo dei ricavi per l'anno: è una misurazione del potenziale ricavo derivante dagli studi clinici nell'anno per l'azienda.
	2. Previsione ricavi cumulativi per studi chiusi: misura il ricavo previsto per sperimentazioni cliniche in un determinato periodo.
	3. Ricavi dell'anno: misura gli incassi derivanti da studi per sperimentazioni cliniche in un determinato anno.
	4. Ricavi cumulativi per studio: misura gli incassi derivanti da studi per sperimentazioni cliniche in un determinato periodo.
	5. Preventivo ricavi pro-capite: è una misurazione del potenziale ricavo pro-capite derivante dagli studi clinici nell'anno per l'azienda.
	6. Ricavi pro-capite per competenza (pazienti pianificati per studio): misura il ricavo ottenuto per pazienti arruolati e trattati in sperimentazioni cliniche in un determinato periodo.
	7. Ricavi pro-capite (pazienti arruolati, trattati per anno): misura gli incassi ottenuti per pazienti arruolati in studi per sperimentazioni cliniche in un determinato anno.
	8. Ricavi cumulativi pro-capite (pazienti arruolati, trattati per studio): misura gli incassi derivanti da studi per sperimentazioni cliniche in un determinato periodo.
Attività	9. Percentuale pazienti arruolati-trattati/pianificati (per anno): indica, seppur indirettamente, la tenuta della capacità attrattiva data dal rapporto tra il numero di pazienti arruolati e trattati rispetto al numero dei pazienti pianificati.
	10. Percentuale pazienti arruolati-trattati/pianificati (per studio): misura congiuntamente la capacità di programmazione ed esecuzione.

Area	Nome indicatore
Costi evitati e risparmi	<b>11.</b> Costo evitato per caso: evidenzia il risparmio che si ottiene per ogni paziente dall'utilizzo di comparatori attivi.
	<b>12.</b> Costo evitato totale: evidenzia il risparmio, in termini di riduzione dei costi che derivano dall'utilizzo di farmaci sperimentali per la cura dei pazienti arruolati e trattati nell'ambito della sperimentazione clinica, siano essi nel braccio sperimentale che nel braccio di controllo.
	<b>13.</b> Valore trasferito per la sperimentazione: evidenzia il beneficio che deriva dall'utilizzo di farmaci sperimentali rispetto all'utilizzo di farmaci già in commercio, sia dal punto di vista dei costi evitati sia dal punto di vista dei ricavi ottenuti per aver trattato quel paziente in una sperimentazione.
	<b>14.</b> Costi medi evitati per pazienti trattati: evidenzia il risparmio, in termini di costi evitati, che si ottiene mediamente dall'utilizzo di farmaci sperimentali rispetto all'utilizzo di farmaci in commercio per pazienti trattati. Tale indicatore può essere calcolato sia per anno sia per studio.
	<b>15.</b> Valore trasferito per la sperimentazione pro capite: evidenzia il beneficio che mediamente deriva dall'utilizzo di farmaci sperimentali rispetto all'utilizzo di farmaci già in commercio, sia dal punto di vista dei costi evitati sia dal punto di vista dei ricavi ottenuti per aver trattato quel paziente in una sperimentazione. Questo indicatore può essere calcolato sia per anno sia per studio.
Altro	<b>16.</b> Incidenza dei costi evitati sulla spesa per farmaci: misura il risparmio o i costi evitati derivanti dall'utilizzo di farmaci in sperimentazioni sul monte complessivo della spesa farmaceutica.
	<b>17.</b> Incidenza del beneficio economico sul valore del DRG o MAC: confronta il costo evitato con il costo standard della prestazione e analizza la percentuale di risparmio prodotto per il SSN derivante dal trattamento del paziente con farmaci sperimentali rispetto al trattamento standard (DRG o MAC).

## BIBLIOGRAFIA

1. Direttiva n. 91/507/CEE del 19 luglio 1991, recepita in Italia con D.M. 27 aprile 1992.
2. Bottari C. e De Angelis P. (a cura di), *Le sperimentazioni cliniche*. Master Universitario di I livello in Diritto Sanitario, Alma Mater Studiorum Università Di Bologna, A.A. 2013-2014.
3. Tognoni G. “*La sperimentazione clinica: le condizioni minime di eticità*”, in Cosmi E.V. “*Sull’etica della sperimentazione medica*”, in *Bioetica (Riv. Int.)*, 1996, 1, 14.
4. Portigliatti Barbos M. “*La Sperimentazione medica*”, in “*Trattato di medicina legale e scienze affini*”, G. Giusti (diretto da), Padova, Cedam, 1998.
5. Costituzione della Repubblica Italiana. Roma 27 Dicembre 1947.
6. Tognoni G., “*Il protocollo quale strumento di sicurezza ed efficacia delle sperimentazioni cliniche*”, Relazione tenuta nel corso dell’incontro S.I.F.O. su “*La sperimentazione clinica dei farmaci. Il progresso scientifico nel rispetto dell’individuo*” (Padova, 16 maggio 1998).
7. Giunta F., “*Lo statuto giuridico della sperimentazione clinica e il ruolo dei comitati etici*”, in *Diritto Pubblico*, 2/2002, p. 623 – 644.
8. Palermo Fabris E., “*La sperimentazione clinica: profili giuridici*”, in R. Ferrara (cur.), “*Salute e Sanità*” Trattato di Biodiritto, diretto da S. Rodotà, P. Zatti, Milano, Giuffrè, 2010.
9. Cfr. art. 48 Codice di Deontologia Medica 2006.
10. “*Ethical principles and guidance related to the conduct of clinical research with human participants help to minimize the possibility of exploitation and promote respect for and protection of the rights and welfare of individuals who serve as human subjects of research*”. Cfr. B. Freedman, “*Scientific value and validity as ethical requirements for research: a proposed explication*”, 1987.
11. Oldani M. et al. *L’ABC della ricerca clinica*. Istituto di Ricerche Farmacologiche “Mario Negri”. Milano, Settembre 2008.
12. Straus S.E. Evidence-based medicine. Il Pensiero Scientifico editore. Roma, 2007.
13. Federal food, Drug and cosmetic Act. June, 1938. Disponibile sul sito <https://www.loc.gov/law/help/statutes-at-large/75th-congress/session-3>
14. Marshall G., Blacklock JWS. et al. *Streptomycin Treatment of Pulmonary Tuberculosis*. British Medical Journal, 1948;2:769.

15. The Nuremberg Code 1946. In: *Trials of War Criminals before the Nuremberg Military Tribunals under Control Council Law n° 10*. Nuremberg, October 1946 – April 1949. Washington, D.C. U.S. Government Printing Office, 1949 – 1953; vol. 2, pp.181-182.
16. Frittoli E., *Maggio 1968: il processo al Talidomide. Storia e foto*. Panorama, 3 Maggio 2018.
17. World Medical Association (WMA). *Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Current version* Seul, October 2008. Disponibile all'indirizzo: <http://www.wma.net/en/30publications/IOpolicies/b3/webcite>.
18. Scuderi G (a cura di). *Raccolta dei principali documenti internazionali sui principi etici della ricerca e dei principali documenti legislativi degli Stati uniti e della Comunità Europea sulla bioetica*. Istituto Superiore di Sanità, serie relazioni 98/5 (ISSN 0394-9311).
19. The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. *THE BELMONT REPORT: Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research*. Washington, DC: US. Office for Protection from Research Risks (OPRR), National Institutes of Health (NIH), Public Health Service (PHS), Human Health Service (HHS); 18 Aprile 1979.
20. International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. *Guideline for Good Clinical Practice*. 4th version, 10 June 1996.
21. WHO. *Operational Guidelines for Ethics Committees That Review Biomedical Research*. Geneva, 2000.
22. Cicchetti A. et al. *Valorizzazione delle sperimentazioni cliniche nella prospettiva del SSN Definizione di un modello per una stima dei costi evitati - REPORT FINALE (MARZO 2018)*. Disponibile sul sito <https://altems.unicatt.it>
23. Collier R. *Rapidly rising clinical trial costs worry researchers*. CMAJ 2009;180(3):277-8.
24. Spandonaro F, D'Angela D. *Un caso studio sulla valutazione degli impatti generati dalle aziende farmaceutiche in una prospettiva pubblica*. Centro Studi Crea Sanità, Università di Tor Vergata, 2015.
25. Federazione Italiana Aziende Sanitarie e Ospedaliere (FIASO). La 1° convention del Management della Sanità italiana. Dati riportati da Orzes E., articolo on line pubblicato su: <http://www.osservatoriomalattie.it/sperimentazioni>
26. FADOI. *La ricerca clinica come investimento per l'Italia, dalle parole all'azione – una proposta in 10 punti. Documento sulla ricerca clinica da promotori no profit*. Dicembre

2016. Elaborato a seguito del 4° Convegno Nazionale sulla Ricerca indipendente in Italia. Roma, Ministero della Salute, 8-9 marzo 2016.
27. Agenzia Italiana del Farmaco. *La Sperimentazione Clinica dei Medicinali in Italia. 15° Rapporto nazionale Anno 2016*. Disponibile sul Portale dell’Agenzia Italiana del Farmaco: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/pubblicazioni>
  28. Kearney AT. *Clinical Trial Country Attractiveness Index (CTCAI)*, 2010.
  29. Agenzia Italiana del Farmaco. *La Sperimentazione Clinica dei Medicinali in Italia. 10° Rapporto nazionale anno 2011*. Disponibile sul Portale dell’Agenzia Italiana del Farmaco: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/pubblicazioni>
  30. Gehring M, Taylor RS, Mellody M, et al. *Factors influencing clinical trial site selection in Europe: the Survey of Attitudes towards Trial sites in Europe (the SAT-EU Study)*. *BMJ Open* 2013;3(11):e002957.
  31. Porter ME, Kramer MR. *Creating shared value*. *Harvard Business Review* 2011;89(1/2):62-77.
  32. Agenzia Italiana del Farmaco, *La Sperimentazione clinica dei medicinali in Italia. 17° Rapporto Nazionale Anno 2018*. Disponibile sul Portale dell’Agenzia Italiana del Farmaco: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/pubblicazioni>.
  33. Consiglio d’Europa. *Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine*. Oviedo, 4.Apr.1997. Serie dei trattati Europei - n. 164
  34. D.M. 15/07/1997 (S.O. n. 162 G.U. n. 191 del 18/08/1997): *Recepimento delle linee guida dell’Unione Europea di Buona Pratica Clinica per l’esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali*.
  35. Colcer S. e Rizzini P. *Indagine sul processo di valutazione degli studi clinici e relative tempistiche autorizzative in alcuni Paesi europei*. *Tendenze nuove* – 1/2016.
  36. Direttiva 65/65/CEE (G.U. dell’Unione europea 22 del 09/02/1965): “*Ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alle specialità medicinali*”. Le domande di autorizzazione all’immissione in commercio di un medicinale devono essere accompagnate da un fascicolo concernente le informazioni e la documentazione relative ai risultati delle prove e della sperimentazione clinica effettuate sul prodotto. Cfr. AIFA – Ministero della Salute, “*Bollettino d’informazione sui farmaci*”, Anno XI n. 5-6 2004.
  37. Direttiva 75/318/CEE (G.U. dell’Unione europea L 147 del 09/06/1975): “*Ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri riguardanti le norme ed i*

*protocolli analitici, tossicofarmacologici e clinici in materia di sperimentazione delle specialità medicinali*” Cfr. AIFA – Ministero della Salute, “Bollettino d’informazione sui farmaci”, Anno XI n. 5-6 2004 cit.

38. Direttiva 91/507/CEE (G.U. dell’Unione Europea n. L 270 del 26/09/1991) “*Norme e protocolli analitici, tossico farmacologici e clinici in materia di sperimentazioni medicinali*”. Modifiche all’allegato alla Direttiva 75/318/CEE, al fine di fissare requisiti specifici per la sperimentazione dei medicinali immunologici, dei radio farmaci e dei medicinali derivanti dal sangue o plasma umano. Preceduta dalla Direttiva n. 91/356/CEE (G.U. dell’Unione europea n. L 193 del 17/07/1991): “Principi e direttrici sulle buone prassi di fabbricazione dei medicinali per uso umano” (poi ampliata e adeguata da ultimo dalla Direttiva 2003/94/CE (G.U. dell’Unione europea n. L 262/22 del 14/10/2003): “Principi e linee direttrici delle buone prassi di fabbricazione relative ai medicinali per uso umano e ai medicinali per uso umano in fase di sperimentazione”) Cfr. AIFA – Ministero della Salute, “Bollettino d’informazione sui farmaci”, Anno XI n. 5-6 2004, cit.
39. Direttiva 2001/20/CE (G.U. dell’Unione Europea L 121/34 del 01/05/2001): “*Ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri relative all’applicazione della buona pratica clinica nell’esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali ad uso umano*”.
40. Direttiva 2005/28/CE (G.U. dell’Unione Europea L 91/13 del 9 aprile 2005) “*che stabilisce i principi e le linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano nonché i requisiti per l’autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali.*”
41. Regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 aprile 2014 (G.U. dell’Unione Europea L 158/1 del 27 maggio 2014) “*sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE*”.
42. Agenzia Italiana del Farmaco, “*Pubblicato il Regolamento europeo sui Clinical Trials: verso l’armonizzazione delle norme sulla sperimentazione clinica*”. [[www.agenziafarmaco.gov.it](http://www.agenziafarmaco.gov.it)].
43. Mancino A., “*Aspettando i decreti attuativi del Regolamento Europeo 536/2014*”. [<https://sperimentazionedicliniche.it/politiche-normative>].
44. D.lgs. 29 maggio 1991, n. 178 (GU n. 139 del 15-6-1991), “*Recepimento delle direttive della Comunità economica europea in materia di specialità medicinali*”. Attualmente abrogato dall’art. 158 comma 1 d.lgs. n. 219/2006 ed interamente sostituito dai dd. lgss. n. 211/2003 e n. 200/2007.

45. D.M. 27/04/1992 (S.O. n. 86 G.U. n. 139 del 15/06/1992): “*Disposizioni sulle documentazioni tecniche da presentare a corredo delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio di specialità medicinali per uso umano, anche in attuazione della direttiva n. 91/507/CEE*”. Cfr. AIFA – Ministero della Salute, “*Bollettino d'informazione sui farmaci*”, Anno XI n. 5-6 2004.
46. D.M. 15/07/1997 (S.O. n. 162 G.U. n. 191 del 18/08/1997): “*Recepimento delle linee guida dell'Unione Europea di Buona Pratica Clinica per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali*”.
47. D.M. 18/03/1998 (G.U. n. 122 del 28/05/1998) “*Linee guida di riferimento per l'istituzione e il funzionamento dei comitati etici*” (Decentramento delle autorizzazioni dal Ministero della Sanità ai Comitati etici: integrazioni a quanto già definito dall'allegato al D.M. 15/07/1997 in tema di Comitati etici e di Buona Pratica Clinica per le sperimentazioni dei medicinali).
48. D.M. 06/11/1998 (G.U. n. 10 del 14/01/1999): “*Istituzione, compiti e composizione del Comitato etico nazionale per le sperimentazioni cliniche dei medicinali*” (Proposta di istituzione, presso il Dipartimento per la valutazione dei medicinali e la farmacovigilanza, del Comitato etico nazionale, ai sensi del D.M. 18/03/1998).
49. Legge 28/03/2001, n. 145 (G.U. n. 95 del 24 aprile 2001) “*Ratifica ed esecuzione della Convenzione del Consiglio d'Europa per la protezione dei diritti dell'uomo e della dignità dell'essere umano riguardo all'applicazione della biologia e della medicina: Convenzione sui diritti dell'uomo e sulla biomedicina, fatta a Oviedo il 4 aprile 1997, nonché del Protocollo addizionale del 12 gennaio 1998, n. 168, sul divieto di clonazione di esseri umani*”.
50. D.Lgs. 24/06/2003, n. 211 (S.O. n. 130 G.U. n. 184 del 09/08/2003): “*Attuazione della Direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali per uso clinico*”.
51. D.Lgs. 6/11/2007, n. 200 (G. U. n. 261 del 9 novembre 2007) “*Attuazione della direttiva 2005/28/CE recante principi e linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano, nonché requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali*”.
52. Capo II sez. I artt. 3 e 4 D.Lgs. 200/2007.
53. D.M. 30/05/2001 (G.U. Serie Generale, n. 216 del 17/09/2001): “*Accertamenti ispettivi sulla osservanza delle norme di buona pratica di fabbricazione e di buona pratica clinica*”.

54. D.P.R. 21/09/2001, n. 439 (GU Serie Generale n.294 del 19/12/2001): “*Regolamento di semplificazione delle procedure per la verifica e il controllo di nuovi sistemi e protocolli terapeutici sperimentali*”.
55. ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA', decreto 26 aprile 2002 (GU serie generale del 7/05/2002). *Accertamento della composizione e innocuità dei farmaci di nuova istituzione prima della sperimentazione clinica sull'uomo. Individuazione della documentazione da sottoporre all'Istituto Superiore di Sanità ai sensi dell'art. 4, comma 2, del D.P.R. 21 settembre 2001, n. 439.*
56. D.M. 08/05/2003 (GU Serie Generale n.173 del 28/07/2003): “*Uso terapeutico del medicinale sottoposto a sperimentazione clinica*”.
57. D.L. 30/09/2003 n. 269 (GU Serie Generale n.274 del 25/11/2003): “*Disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici*”.
58. D.M. 17/12/2004 n.16923 (GU Serie Generale n.43 del 22/02/2005): “*Prescrizioni e condizioni di carattere generale, relative all'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, con particolare riferimento a quelle ai fini del miglioramento della pratica clinica, quale parte integrante dell'assistenza sanitaria*”.
59. D.M. 12/05/2006 (GU Serie Generale n.194 del 22/08/2006): “*Requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione e il funzionamento dei Comitati etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali*”.
60. Agenzia Italiana del Farmaco, Determinazione del 20/03/2008 (GU Serie Generale n.76 del 31/03/2008): “*Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci*”.
61. D.M. 31/03/2008 (GU Serie Generale n.279 del 28/11/2008): “*Definizione dei requisiti minimi per le organizzazioni di ricerca a contratto (CRO) nell'ambito delle sperimentazioni cliniche dei medicinali*”.
62. D.M. 14/07/2009 (GU Serie Generale n.213 del 14/09/2009): “*Requisiti minimi per le polizze assicurative a tutela dei soggetti partecipanti alle sperimentazioni cliniche dei medicinali*”.
63. D.L. 13/09/2012, n. 158 (GU Serie Generale n.214 del 13-09-2012): “*Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute*”.
64. Agenzia Italiana del Farmaco, Determina n. 1709/2015 (GU Serie Generale n.6 del 09-01-2016): “*Modificazioni riguardanti le modalità di inoltro della richiesta di autorizzazione all'autorità competente e di parere al Comitato Etico*”.

65. Agenzia Italiana del Farmaco, Determina del 29/03/2016 n. 451 (GU Serie Generale n.78 del 04/04/2016): *“Autocertificazione dei requisiti minimi delle strutture sanitarie che eseguono sperimentazioni cliniche di fase I ai sensi dell'articolo 3, commi 1 e 2 della determina 19 giugno 2015”*.
66. Legge 11/01/2018, n. 3 (G.U. SG n. 25 del 31/01/2018): *“Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della salute”*
67. D.L. 14/05/2019, n. 52 (G.U. SG n. 136 del 12/06/2019): *“Attuazione della delega per il riassetto e la riforma della normativa in materia di sperimentazione clinica dei medicinali ad uso umano, ai sensi dell'articolo 1, commi 1 e 2, della legge 11 Gennaio 2018, n.3”*
68. Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri FNOMCeO, Comunicazione n.86/2019.
69. D.Lgs 24/04/2006, n. 219 (GU Serie Generale n.142 del 21/06/2006 - Suppl. Ordinario n. 153): *“Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE”*.
70. D.Lgs 24/02/1997, n. 46 (G.U. del 6/03/1997 n. 54 – S.O. n. 49): *“Attuazione della direttiva 93/42/CEE, concernente i dispositivi medici”*.
71. D.Lgs 14/12/1992 n. 507 (G.U. 30/12/1992 n. 305): *“Attuazione della direttiva 90/385/CEE concernente il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative ai dispositivi medici impiantabili attivi”*.
72. D.Lgs 25/01/2010, n. 37 (G.U. del 13 marzo 2010 n. 60): *“Attuazione della direttiva 2007/47/CE che modifica le direttive 90/385/CEE per il ravvicinamento delle legislazioni degli stati membri relative ai dispositivi medici impiantabili attivi, 93/42/CE concernente i dispositivi medici e 98/8/CE relativa all'immissione sul mercato dei biocidi”*.
73. Corte di Giustizia UE sez. IV 3 ottobre 2013 n. 109.
74. Direttiva 2001/83/CE (G.U. dell'Unione europea L 311/67 del 28/11/2001) *“recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano”*.
75. Direttiva 93/42/CEE (G.U. L 169 del 12/07/1993) *“concernente i dispositivi medici”*.
76. Direttiva 92/27/CEE (G.U. n. L 113 del 30/04/1992) *“concernente l'etichettatura ed il foglietto illustrativo dei medicinali per uso umano”*.
77. Ferrari P., *“Corte di Giustizia Europea in soccorso al paziente consumatore”*, in [www.personaedanno.it](http://www.personaedanno.it)

78. Foucault, *La medicalizzazione indefinita*, in Id., *Antologia. L'impazienza della libertà*, Milano, Feltrinelli, 2005.
79. Palermo Fabris E., *La sperimentazione clinica: profili giuridici*, in Ferrara R. (cur.), *Salute e Sanità Trattato di Biodiritto*, diretto da S. Rodotà, P. Zatti, Milano, Giuffrè, 2010.
80. Gamba T. – componente CEI – *Quale sperimentazione. Individuare e gestire correttamente le diverse tipologie. Gli studi profit - Gli studi non profit - Gli studi osservazionali*, in “*Fare bene presentare e gestire con competenza una sperimentazione clinica*”, Convegno Ospedale Bolognini Seriate 16/12/2010.
81. Mosconi P., Bonazzi L. et al. a nome del Comitato etico Ausl Bologna, “*Comitati Etici al bivio. Profit o non profit?*”, in Dialogo sui farmaci n. 6/2011.
82. Perticarari A. in *Le sperimentazioni cliniche*, a cura di Bottari C. e De Angelis P., Master Universitario di I livello in Diritto Sanitario, Alma Mater Studiorum Università Di Bologna, A.A. 2013-2014.
83. Rodotà S., in *Protezione dei dati e circolazione delle informazioni*, in Riv. Dir. Priv. 1984, 721.
84. Brandeis L., ripreso da M. Atelli, *Dal diritto di essere lasciati soli al diritto di essere lasciati in pace: la prospettiva del danno da petulanza*, in Riv. crit. dir. priv., 1997, p. 623.
85. Corte Europea dei Diritti dell’Uomo, Consiglio d’Europa, “*Convenzione per la salvaguardia dei Diritti dell’Uomo e delle Libertà fondamentali*”. Roma, 4.XI.1950 (Protocollo n. 14).
86. Direttiva 95/46/CE (G.U. dell’Unione Europea n. L 281 del 23/11/1995) “*relativa alla tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati*”.
87. Parlamento Europeo, Consiglio e Commissione (G.U. dell’Unione Europea n. C 364/1 del 18/12/2000) “*Carta dei diritti fondamentali dell’Unione Europea*”.
88. Regolamento (CE) n. 45/2001 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 18/12/2000 (G.U. dell’Unione Europea L 008 del 12/01/2001) “*concernente la tutela delle persone fisiche in relazione al trattamento dei dati personali da parte delle istituzioni e degli organismi comunitari, nonché la libera circolazione di tali dati*”.
89. Conferenza dei rappresentanti dei governi degli stati membri (G.U. dell’Unione Europea n. C 306 del 17/12/2007) “*Trattato di Lisbona che modifica il trattato sull’Unione europea e il trattato che istituisce la Comunità europea, firmato a Lisbona il 13 dicembre 2007*”.

90. Regolamento UE 2016/679 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 27/04/2016 (G.U. dell'Unione Europea L 119 del 04/05/2016) “*relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati e che abroga la direttiva 95/46/CE (regolamento generale sulla protezione dei dati)*”.
91. Bertiglia G. e Valesio E., “*Primi passi del nuovo regolamento europeo privacy e riuso dei dati per la ricerca scientifica e la statistica*”. [<https://www.dors.it>]
92. Legge 20/11/1997 n. 167 (G.U. SG n. 277 del 27/11/2017): “*Disposizioni per l'adempimento degli obblighi derivanti dall'appartenenza dell'Italia all'Unione europea - Legge europea 2017*”
93. Sgroi V., “*Il diritto alla riservatezza di nuovo in Cassazione*” in: Giustizia Civile n. 1/1963 p.1280.
94. Corte costituzionale 10 dicembre 1987, sentenza n. 479.
95. Baldassarre A., *Diritti della persona e valori costituzionali*, Giappichelli editore, 1997.
96. Corte costituzionale 12 aprile 1987, sentenza n. 38.
97. Legge 31/12/1996 n. 675 (S.O. n. 3 G.U. n. 5 dell'8/01/1997): “*Tutela delle persone e di altri soggetti rispetto al trattamento dei dati personali*”.
98. D.lgs. 30/06/2003 n.196 (S.O. n. 123 G.U. SG n.174 del 29/07/2003): “*Codice in materia di protezione dei dati personali*”.
99. Cfr. Corte di Cassazione Penale, sez. I, sentenza 12.10.2011 n° 36779.
100. Consiglio d'Europa. *Raccomandazione (97) N.R 5 del Comitato dei Ministri agli Stati membri relativa alla protezione dei dati sanitari* (adottata dal comitato dei ministri il 13 febbraio 1997).
101. Longo M., *Privacy dati personali in ambito sanitario e attività medico legali*, Relazione 7 luglio 2006.
102. Garante per la Protezione dei Dati Personali, Provvedimento n. 393 del 02/07/2015 (G.U. n. 179 del 04/08/2015) “*Misure di sicurezza e modalità di scambio dei dati personali tra amministrazioni pubbliche*” [<https://www.gpdp.it>].
103. Garante per la Protezione dei Dati Personali, Provvedimento n. 157 del 30/07/2019: “*Provvedimento del Garante sulla notifica delle violazioni dei dati personali (data breach)*” [<https://www.gpdp.it>].
104. D.lgs. 10/08/2018 n.101 (G.U. n.205 del 04/09/2018): “*Disposizioni per l'adeguamento della normativa nazionale alle disposizioni del regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 27 aprile 2016, relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera*

- circolazione di tali dati e che abroga la direttiva 95/46/CE (regolamento generale sulla protezione dei dati)”.*
105. Bolognesi M., *Le principali novità introdotte dal Decreto n. 101 del 10 Agosto del 2018 rispetto agli obblighi previsti dal GDPR 2016/679 e D.lgs 196/03*. ICT Security Magazine, 13 dicembre 2008.
  106. Bertiglia G., *“Privacy e ricerca scientifica: le nuove regole del Garante”*. [<https://www.dors.it>]
  107. Garante per la Protezione dei Dati Personali, Provvedimento n. 156 del 05/06/2019 (G.U. SG n.176 del 29/07/2019): *“Provvedimento recante le prescrizioni relative al trattamento di categorie particolari di dati, ai sensi dell’art. 21, comma 1 del d.lgs. 10 agosto 2018, n. 101”* [<https://www.garanteprivacy.it>].
  108. Bertiglia G., *“Trattamento di dati sulla salute: le prescrizioni definitive del Garante per gli studi retrospettivi e la ricerca genetica”* [<https://www.dors.it>].
  109. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/sperimentazione-e-ricerca>.
  110. Art. 2 dello Statuto della Federazione nazionale dei Comitati di etica
  111. Videtta C., *“I comitati etici nel sistema sanitario”*. In Trattato di Biodiritto, Giuffrè, vol. Salute e Sanità, p. 549 ss, 2010.
  112. Buratin M., in: Bottari C. e De Angelis P. (a cura di), *Le sperimentazioni cliniche*. Master Universitario di I livello in Diritto Sanitario, Alma Mater Studiorum Università Di Bologna, A.A. 2013-2014.
  113. Lorenzetti D. in: Bottari C. e De Angelis P. (a cura di), *Le sperimentazioni cliniche*. Master Universitario di I livello in Diritto Sanitario, Alma Mater Studiorum Università Di Bologna, A.A. 2013-2014.
  114. Lecaldano E. *“Le diverse funzioni dei comitati di bioetica”*. Bioetica, 1998.
  115. Pajardi P. *“I comitati etici ospedalieri: che cosa potrebbero essere e che cosa non devono essere”*. in Iustitia, 1987.
  116. Eusebi L. *“Controllo etico e tutela della penale nella sperimentazione in ambito sanitario”*. Rass. it. criminol., 1993.
  117. Viafora C. *“I comitati di bioetica in Italia. Tensioni e potenzialità di un sistema in costruzione”*. Aggiornamenti sociali, p.826, 1999.
  118. Loreti Berghè A., Marini L. *“La tutela della persona umana nella sperimentazione clinica dei farmaci e il ruolo dei comitati etici tra regole internazionali, disciplina comunitaria e normativa italiana”* in Rivista internazionale dei diritti dell’uomo, p.646, 1999.
  119. Comitato Nazionale di Bioetica, *“I comitati etici”*, p.8.

120. Piantadosi S. “*Rigor in monitoring clinical trial is ethical*”. J Clin Oncol 2008;26(4):683-5.
121. Cicerone M. et al., “*La sperimentazione clinica in oncologia. 2: elementi per la valutazione da parte dei comitati di etica*”. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2009. (Rapporti ISTISAN 09/37).
122. D.M. 15/11/2011 (G.U. n. 11 del 14/01/2012). “*Definizione dei requisiti minimi per le organizzazioni di ricerca a contratto (CRO) nell’ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali*”.
123. Linee Guida per la Buona Pratica Clinica (CPMP/ICH/135/95).
124. Agrawal M., Emanuel EJ., *Ethics of phase 1 oncology study studies: re-examining the arguments and data*. JAMA 2003;290(8):1075-82.
125. Bobbio M., *Trial clinici*. Torino, Centro Scientifico Editore; 1996
126. D.M. 21 dicembre 2007 (G.U. SG n. 53, SO n. 51 del 3/03/2008): “*Modalità di inoltro della richiesta di autorizzazione all’Autorità competente, per la comunicazione di emendamenti sostanziali e la dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica e per la richiesta di parere al comitato etico*”.
127. EUPATI (Accademia Europea dei pazienti), pubblicato su <https://www.eupati.eu/it/glossary>
128. Jefford M, Moore R., *Improvement of informed consent and the quality of consent documents*. Lancet Oncol 2008;9(5):485-93.
129. Beardsley E, Jefford M, Mileskin L. *Longer consent forms for clinical trial compromise patient understanding: so why are they lengthening?* J Clin Oncol 2007;25(9):13-4.
130. Berto D, Peroni M, Milleri S, et al. *Evaluation of the readability of information sheets for healthy volunteers in phase-I trial*. Eur J Clin Pharmacol 2000;56:371-4.
131. Spagnolo AG, Minacori R, Sacchini D et al. *Il laboratorio del Comitato Etico. 2. La scheda informativa e il modulo di consenso alla sperimentazione clinica*. Medicina e Morale 1999;5:917-58.
132. Gainotti S, Galeotti F, Raschetti R, Petrini C. *La sperimentazione clinica in oncologia. 1: aspetti di etica nella preparazione dei protocolli di ricerca*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2009. (Rapporti ISTISAN 09/30).
133. Joffe S, Cook EF, Cleary PD et al. *Quality of informed consent in cancer clinical trial: a cross sectional survey*. Lancet 2001;358(9295):1772-7.

134. Coyne CA, Xu R, Raich P et al. *Randomized, controlled trial of an easy-to-read informed consent statement for clinical trial participation: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group*. J Clin Oncol 2003;21(5):836–42.
135. National Cancer Institute. *Simplification of Informed Consent Documents. Recommendations*. Rockville, MD: NCI; 2009. Disponibile all'indirizzo: <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/understanding/simplification-of-informed-consent-docs/page2>.
136. Associazione Italiana di Oncologia Medica. Modello di Informazione/Consenso Informato AIOM. Disponibile all'indirizzo: [www.aiom.it/Attivit%E0+Scientifica/Documenti+AIOM/1,22,1](http://www.aiom.it/Attivit%E0+Scientifica/Documenti+AIOM/1,22,1).
137. Applebaum PS, Lidz CW, Grisso T. *Therapeutic misconception in clinical research: frequency and risk factors*. IRB 2004;26(2):1-8.
138. Brown RF, Butow PN, Butt DG et al. *Developing ethical strategies to assist oncologists in seeking informed consent to cancer clinical trial*. Soc Sci Med 2004;58(2):379-90.
139. Gattellari M, Butow PN, Tattersall MHN. *Shared decisions in cancer care*. Soc Sci Med 2001;52(12):1865-78.
140. Jenkins VA, Fallowfield LJ, Souhami A et al. *How do doctors explain randomised clinical trial to their patients?* Eur J Cancer 1999;35(8):1187–93.
141. Casavecchia S., *Monitoraggio nelle sperimentazioni cliniche: come avviene e a cosa serve*. Pubblicato su <https://www.inage.it/monitoraggio-sperimentazioni-cliniche>.
142. De Simone I., Gerardi C., *Come vengono monitorati gli studi clinici in corso*. Istituto di Ricerche Farmacologiche “Mario Negri”, pubblicato su [https://www.partecipasalute.it/cms\\_2/node/1909](https://www.partecipasalute.it/cms_2/node/1909).
143. Daugherty CK, Ratain MJ, Emanuel EJ et al. *Ethical, scientific, and regulatory perspectives regarding the use of placebos in cancer clinical trial*. J Clin Oncol 2008;26(8):1371-78.
144. Council for International Organizations of Medical Sciences. *International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects*. 2002. Disponibile all'indirizzo [www.cioms.ch/frame\\_guidelines\\_nov\\_2002.htm](http://www.cioms.ch/frame_guidelines_nov_2002.htm); ultima consultazione 27/10/2009.
145. Greene J.A. et Podolsky S.H. *Reform, regulation, and pharmaceuticals – The Kefauver-Harris Amendments at 50*. N Engl J Med. 2012 October 18; 367(16):1481-1483.
146. Società Italiana di Farmacologia (SIF): <http://www.sifweb.org/>.
147. Williams D.A., Lemke T.L., *Foye's Principi di Chimica Farmaceutica*, IV Edizione italiana a cura di F. Dall'Acqua - S. Caffieri, Padova, Piccin Nuova Libreria, 2005.

148. Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M. et al., *Farmacologia*, Edizione italiana a cura di A. Gorio e A.M. Di Giulio. Milano, Casa Editrice Ambrosiana, terza edizione, 2005.
149. Paoletti R., Nicosia S., Clementi F. et al. *Farmacologia clinica* a cura di L.M. Fuccella - E. Perucca - C. Sirtori, Torino, Utet, 1998.
150. <https://oss-sper-clin.agenziafarmaco.it/>
151. Bobbio M., *Trial clinici*. Torino, Centro Scientifico Editore; 1996.
152. Straus S.E. et al. *Evidence-based medicine*. Roma, Il Pensiero Scientifico, 2007.
153. Bobbio M. e Cagliano S. *Rischiare di guarire*. Roma, Donzelli, 2005.
154. Garattini S, Bertelé V. *Efficacy, safety and cost of new anticancer drugs*. Br Med J, 2002;325(7358):269-71.
155. Amadori D. e Maltoni M. *Produzione e diffusione dei risultati in oncologia*. Ann Ist Super Sanità 2004;40(3):357-362.
156. Amadori D, Maltoni M, Fabbri M. *Cure palliative e assistenza domiciliare in oncologia medica. Organizzazione, costi, ricerca*. Roma: Pensiero Scientifico Editore; 1999.
157. American Society of Clinical Oncology. *Outcomes of cancer treatment for technology assessment and cancer treatment guidelines*. J Clin Oncol 1996;14:671-9.
158. Tassinari D. *Qualità della vita e neoplasie gastrointestinali. Alla ricerca della evidenza*. Roma: Pensiero Scientifico Editore; 2003.
159. Panzini I, Tassinari D, Ponticelli G, et al. *Quality of life (QoL) in randomized clinical trias (RCT): a critical review of literature*. In: Proceedings ASCO, 39th annual meeting. Chicago, May 31-June 3, 2003. Abstr. 2952. p. 734.
160. Fleming TR, De Mets DL. *Surrogate endpoints in clinical trials: are we being misled?* Ann Intern Med 1996;125(7):605-13.
161. Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. J Clin Oncol 1997;15(6):2403-13.
162. Koopmans PP. *Clinical endpoints in trials of drugs for cancer: time for a rethink?* Br Med J 2002; 324(7350):1389-91.
163. Chvetzoff G, Tannock IF. *Placebo effects in oncology*. J Natl Cancer Inst 2003; 95(1):19-29.
164. Davidoff F, De Angelis CD, Drazen JM, et al. *Sponsorship, authorship and accountability*. JAMA 2001;286(10):1232-4.
165. Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze (GIMBE): <http://www.gimbe.org/>.

166. Sackett D.L., Straus S.E., Scot Richardson W. et al. *La Medicina basata sulle evidenze scientifiche*. A cura di M. Bobbio, Torino, Centro Scientifico editore, 2000.
167. Clinicaltrials.gov: <http://www.clinicaltrials.gov/>.
168. Bourgeois FT, Murthy S, Mandl KD, *Outcome reporting among drug trials registered in ClinicalTrials.gov*. Ann Intern Med. 2010 Aug 3;153(3):158-66.
169. International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). <http://www.icmje.org/about.html>.
170. De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA, et al. *Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors*. N Engl J Med 2004;351:1250-1
171. International Standard Randomised Controlled Trial Number (ISRCT) <http://isrctn.org/>.
172. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP): <http://www.who.int/ictrp/en/>.
173. D.M. 25/05/2000 (G.U. S.G. n. 133 del 09/06/2000): “*Trasmissione per via telematica dei dati inerenti le sperimentazioni cliniche dei medicinali*”
174. D.M. 21/12/2007 (S.O. n.51 G.U. n.53 del 03/03/2008): “*Modalita' di inoltro della richiesta di autorizzazione all'Autorita' competente, per la comunicazione di emendamenti sostanziali e la dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica e per la richiesta di parere al comitato etico*”.
175. Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali (OsSC): <http://oss-sper-clin.agenziafarmaco.it/>.
176. Portale della Ricerca Clinica sui Farmaci in Italia (PRC): <http://ricerca-clinica.agenziafarmaco.it/>.
177. Zarin D, Tse T, Williams R, et al. *The ClinicalTrials.gov Results Database — Update and Key Issues*. N Engl J Med 201;364:852-60.
178. Melander H, Ahlqvist-Rastad J, Meijer G and Beermann B. *Evidence b(i)ased medicine. Selective reporting froma studies sponsored by farmaceutical industry. Review of studies in new drug applications*. BMJ 2003;326:1171-1173.
179. Song F, Parekh S, Hooper L et al. *Dissemination and publication of research findings: an updated review of related bias*. HTA, 2010;14(8).
180. Song F. *Review of publication bias in studies on publication bias: studies on publication bias are probably susceptible to the bias they study*. BMJ 2005;331:637-8.
181. Dubben HH, Beck-Bornholdt HP. *Systematic review of publication bias in studies on publication bias*. BMJ 2005;331:433-4.
182. Smith R. *Editorial: what is publication?* BMJ 1999;318:142.
183. Pearn J. *Publication: an ethical imperative*. BMJ 1995;310:1313.

184. Pich J, Carné X, Arnaiz JA et al. *Role of a research ethics committee in follow-up and publication of results*. Lancet 2003; 361: 1015–16.
185. Mann H. *Research ethics committees and public dissemination of clinical trial results*. Lancet 2002;360:406-408.
186. Grady C. *Clinical trial*. In: The Hastings Center (Ed.). *The Hastings Center Bioethics Briefing Book*. New York: Hastings Center; 2008. pp. 21-24.
187. Jonsen AR, Veatch RM, LeRoy W. *Source book in bioethics. A documentary history*. Washington DC: Georgetown University Press; 1998.
188. Emanuel EJ, Wendler D, Grady C. *What makes clinical research ethical?* JAMA 2000;283(20):2701-11.
189. Fried C. *Medical experimentation: personal integrity and social policy*. New York: American Elsevier;1974.
190. Freedman B. *Equipose and the ethics of clinical research*. N Engl J Med 1987;317(3):141-5.
191. Freedman B. *Placebo control trial and the logic of scientific purpose*. IRB 1990;12(6):5.
192. Chard JA, Lilford RJ. *The use of equipose in clinical trial*. Soc Sci Med 1998;47(7):891-8.
193. Miller FG, Brody H. *A critique of clinical equipose*. Hastings Cent Rep 2003;33(3)19-28.
194. Hellman S, Hellman DS. *Of mice but not men: problems of the randomized controlled trial*. N Engl J Med 1991;324(22):1585-9.
195. Miller FG, Joffe S. *Bench to bedside: mapping the moral terrain*. Hastings Cent Rep 2008;38(2):30-42.
196. American Federation of Clinical Oncologic Societies. *Access to quality cancer care: consensus statement*. J Clin Oncol 1998;16(4):1628-30.
197. Peppercorn JM, Weeks JC, Cook EF, Joffe S. *Comparison of outcomes in cancer patients treated within and outside clinical trial: conceptual framework and structured review*. Lancet 2004;363(9405):263-8.
198. Braunholtz DA, Edwards SJL, Lilford RJ. *Are randomized clinical trial good for us (in the short term)? Evidence of a “trial effect”*. J Clin Epidemiol 2001;54(3):217-24.
199. Appelbaum PS, Roth LH, Lidz CW, Benson P, Winslade W. *False hopes and best data: consent to research and the therapeutic misconception*. Hastings Cent Rep 1987;17(2):20-24.

200. *Studi di non inferiorità e di equivalenza: limiti e ambiguità* [editoriale]. *Bif* 2006;XIII(3):97-8.
201. Presidenza del Consiglio dei Ministri - Comitato Nazionale per la Bioetica. *Problemi bioetici nella sperimentazione clinica con disegno di non inferiorità*. 24 aprile 2009. Disponibile all'indirizzo: [www.governo.it/bioetica/testi/problemi\\_bioetici\\_24\\_aprile\\_2009.pdf](http://www.governo.it/bioetica/testi/problemi_bioetici_24_aprile_2009.pdf).
202. Pocock SJ. *The pros and cons of noninferiority trial*. *Fund Clin Pharmacol* 2003;17(4):483-90.
203. Fueglistaler P, Adamina M, Guller U. *Non-inferiority trial in surgical oncology*. *Ann Surg Oncol* 2007;14(5):1532-9.
204. Splawinski J, Kuzniar J. *Clinical trial: active control vs placebo-what is ethical?* *Sci Eng Ethics* 2004;10(1):73-9.
205. Daugherty CK, Ratain MJ, Emanuel EJ, Farrell AT, Schilsky RL. *Ethical, scientific, and regulatory perspectives regarding the use of placebos in cancer clinical trial*. *J Clin Oncol* 2008;26(8):1371-8.
206. Emanuel EJ, Miller FG. *The ethics of placebo-controlled trial. A middle ground*. *N Engl J Med* 2001;345(12):915-9.
207. Temple R, Ellenberg S. *Placebo-controlled trial and active-control trial in the evaluation of new treatments part 1: ethical and scientific issues*. *Ann Intern Med* 2000;133(6):455-63.
208. Temple R, Ellenberg S. *Placebo-controlled trial and active-control trial in the evaluation of new treatments part 2: practical issues and specific cases*. *Ann Intern Med* 2000;133(6):464-70.
209. Cubeddu LX, Hoffmann IS, Fuenmayor NT, Finn AL. *Efficacy of ondansetron (GR 38032F) and the role of serotonin in cisplatin-induced nausea and vomiting*. *N Engl J Med* 1990;322(12):810-6.
210. Gandara DR, Harvey WH, Monaghan GG et al. *The delayed-emesis syndrome from cisplatin: Phase III evaluation of ondansetron versus placebo*. *Semin Oncol* 1992; 19(4 suppl 10):67-71.
211. Rothman KJ, Michels KB. *The continuing unethical use of placebo controls*. *N Engl J Med* 1994;331(6):394.
212. Helft PR, Daugherty CK. *Are we taking without giving in return? The ethics of research-related biopsies and the benefits of clinical trial participation*. *J Clin Oncol* 2006;24(30):4793-5.

213. Freedman B, Weijer C, Glass KC. *Placebo orthodoxy in clinical research. I. Empirical and methodological myths*. J Law Med Ethics 1996; 24(3):243-51.
214. Freedman B, Glass KC, Weijer C. *Placebo orthodoxy in clinical research. II. Ethical, legal, and regulatory myths*. J Law Med Ethics 1996; 24(3):252-9.
215. Wolinski H. *The battle of Helsinki*. EMBO Reports 2006;7(7):670-2.
216. Stang A, Hense HW, Jockel KH, et al. *Is it always unethical to use a placebo in a clinical trial?* Plos Med 2005;2(3)177-80.
217. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE working group. *GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations*. Br Med J 2008;336(7650):924-6.
218. Amdur RJ, Biddle CJ. *An algorithm for evaluating the ethics of a placebo-controlled trial*. Int J Cancer 2001;96(5):261-9.
219. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). *International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects*. 2002; CIOMS: Geneva; Switzerland.
220. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. *ICH Harmonised Tripartite Guideline Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials E10*. ICH; 2000. Disponibile all'indirizzo: <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA486.pdf>.
221. Montori VM, Devereaux PJ, Adhikari NK et al. *Randomized trial stopped early for benefit: a systematic review*. JAMA 2005;294(17):2203-09.
222. Moher D, Schulz KF, Altman DG, for the Consort Group. *The Consort statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trial*. Lancet 2001;357(9623):1191-4.
223. Trotta F, Apolone G, Garattini S, Tafuri G. *Stopping a trial early in oncology: for patients or for industry?* Ann Oncol 2008;19(7):1347-53.
224. Cannistra SA. *The ethics of early stopping rules: who is protecting whom?* J Clin Oncol 2004;22(9):1542-5.
225. McCutchan JA. *Data and safety monitoring*. In: Bankert EA, Amdur RJ. (Ed.). *Institutional Review Board. Management and function*. Sudbury, MA: Jones and Bartlett Publishers; 2009. p. 262-4.
226. Glannon W. *Phase I oncology trial: why the therapeutic misconception will not go away*. J Med Ethics 2006;32(5):252-5.

227. Meropol NJ, Weinfurt KP, Burnett CB, et al. *Perceptions of patients and physicians regarding phase I cancer clinical trial: implications for physician-patient communication.* *J Clin Oncol* 2003;21(13):2589-96.
228. Applebaum PS, Roth LH, Lidz C. *The therapeutic misconception: informed consent in psychiatric research.* *Int J Law Psychiatry* 1982;5(3-4):319-29.
229. Henderson GE, Churchill LR, Davis AM, et al. *Clinical trial and medical care: defining the therapeutic misconception.* *Plos Med* 2007;4(11):1735-8.
230. National Bioethics Advisory Commission. *Ethical and policy issues in international research: Clinical trial in developing countries.* Washington, DC: NBAC; 2001. Disponibile all'indirizzo: <http://bioethics.georgetown.edu/nbac/clinical/execsum.html>.
231. Kimmelman J. *The therapeutic misconception at 25: treatment, research and confusion.* *Hastings Cent Rep* 2007;37(6):36-42.
232. King NMP. *Accident and desire: inadvertent germline effects in clinical research.* *Hastings Cent Rep* 2003;33(2):23-30.
233. De Melo-Martín I, Ho A. *Beyond informed consent: the therapeutic misconception and trust.* *J Med Ethics* 2008;34(3):202-5.
234. Applebaum PS, Lidz CW, Grisso T. *Therapeutic misconception in clinical research: frequency and risk factors.* *IRB* 2004;26(2):1-8.
235. Agrawal M, Grady C, Fairclough DL, et al. *Patients' decisionmaking process regarding participation in phase I oncology research.* *J Clin Oncol* 2006;24(27):4479-84.
236. Daugherty CK, Siegler M, Ratain MJ, Zimmer G. *Learning from our patients: one participant's impact on clinical trial research and informed consent.* *Ann Intern Med* 1997;126(11):892-7.
237. Gray SW, Hlubocky FJ, Ratain MJ et al. *Attitudes toward research participation and investigator conflicts of interest among advanced cancer patients participating in early phase clinical trial.* *J Clin Oncol* 2007;25(23):3488-94.
238. Chen EX, Tannock IF. *Risks and benefits of phase I clinical trial evaluating new anticancer agents: a case for more innovation.* *JAMA* 2004;292(17):2130-40.
239. DPR 21/09/2001 n. 439 (GU SG n. 294 del 19/12/2001): "Regolamento di semplificazione delle procedure per la verifica e il controllo di nuovi sistemi e protocolli terapeutici sperimentali".
240. D.M. 21/12/2007 (GU S.G. n.53 del 03-03-2008 – S.O. 51) "Modalità di inoltrare della richiesta di autorizzazione all'Autorità competente, per la comunicazione di emendamenti sostanziali e la dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica e per la richiesta di parere al comitato etico".

241. Agenzia Italiana del Farmaco, Determina 07/03/2011 (GU Serie Generale n.64 del 19-03-2011): *“Modifica delle appendici 5 e 6 al decreto del Ministero della salute 21 dicembre 2007 concernente i modelli e le documentazioni necessarie per inoltrare la richiesta di autorizzazione, all'Autorità competente, per la comunicazione di emendamenti sostanziali e la dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica e per la richiesta di parere al comitato etico.”*.
242. Legge 08/11/2012, n. 189 (G.U. n. 263 del 10/11/2012 – S.O. n. 201) *“Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, recante disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute”*.
243. Agenzia Italiana del Farmaco, Determina del 07/01/2013 n.1/2013 (GU n.10 del 12-01-2013): *“Modalità di gestione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali a seguito del trasferimento della funzione dell'Autorità Competente all'Agenzia italiana del farmaco”*.
244. D.M. 27/04/2015 (GU Serie Generale n.131 del 09-06-2015) *“Modalità di esercizio delle funzioni in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali trasferite dall'Istituto superiore di sanità all'Agenzia italiana del farmaco”*.
245. Agenzia Italiana del Farmaco, Determina del 19/06/2015 n.809/2015 (GU Serie Generale n.158 del 10-07-2015): *“Determina inerente i requisiti minimi necessari per le strutture sanitarie, che eseguono sperimentazioni di fase I di cui all'articolo 11 del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 439 e di cui all'articolo 31, comma 3 del decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 200”*.
246. D.M. 19/03/1998 (G.U. n. 122 del 28-05-1998) *“Riconoscimento della idoneità dei centri per la sperimentazione clinica dei medicinali”*.
247. Agenzia Italiana del Farmaco *“Requisiti minimi per la partecipazione al progetto AIFA per la qualità nelle sperimentazioni a fini non industriali”*, Aprile 2008, disponibile al sito web <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/la-qualit%C3%A0-nelle-sperimentazioninon-profit-progetto-aifa>.
248. D.M. 15/07/1997, (S.O alla G.U. n. 191 del 18 agosto 1997). *“Linee guida dell'Unione europea di Buona Pratica Clinica per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali” (CPMP/ICH 135/95)*.
249. Agrawal M, Emanuel EJ. *Ethics of phase I oncology studies: reexamining the arguments and data*. JAMA 2003;290:1075-82.

250. Von Hoff DD, Turner J. *Response rates, duration of response and dose response effects in phase I studies of antineoplastics*. Invest New Drugs 1991;9(1):115-22.
251. Roberts TG Jr, Goulart BH, Squitieri L, et al. *Trends in the risks and benefits to patients with cancer participating in phase I clinical trials*. JAMA 2004;292(17):2130-40.
252. Horstmann E, McCabe MS, Grochow L, et al. *Risks and benefits of phase I oncology trials, 1991 through 2002*. N Engl J Med 2005 Mar 3;352(9):895-904.
253. Miller FG, Joffe F. *Benefit in phase I oncology trials: therapeutic misconception or reasonable treatment option?* Clin Trials 2008; 5; 617-23.
254. Van Luijn HE, Musschenga AW, Keus RB, et al. *Assessment of the risk/benefit ratio of phase II cancer clinical trials by Institutional Review Board (IRB) members*. Ann Oncol 2002 Aug;13(8):1307-13.
255. Joffe S, Miller FG. *Rethinking risk-benefit assessment for phase I cancer trial*. J Clin Oncol 2006;24(19):2987-90.
256. Koyfman SA, McCabe MS, Emanuel EJ, Grady C. *A consent form template for phase I oncology trial*. IRB 2009; 31(4):1-8.
257. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, et al. *Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study*. Lancet. 2012 Jul 7;380(9836):37-43.
258. Hurria A, Dale W, Mooney M, et al. *Designing therapeutic clinical trials for older and frail adults with cancer: U13 conference recommendations*. Cancer and Aging Research Group. J Clin Oncol. 2014 Aug 20;32(24):2587-94. Review.
259. L. Balducci *Should We Preclude Phase I Clinical Trials From Enrolling Elderly Individuals?* Cancer Control April 2015, Vol 22, No.2.
260. Denson AC, Mahipal A. *Participation of the elderly population in clinical trials: barriers and solutions*. Cancer Control. 2014 Jul;21(3):209-14.
261. Talarico L, Chen G, Pazdur R. *Enrollment of elderly patients in clinical trials of cancer drug registration: a 7-year experience by the US Food and Drug Administration*. J Clin Oncol. 2004;22(22):4626-4631.
262. Lutfullin A, Kuhlmann J, Wensing G. *Adverse events in volunteer participating in phase I clinical studies: a single-center 5-year survey in 1,559 subjects*. Intern J Clin Pharmacol Ther. 2005;43(5):227-236.
263. Borkowski JM, Duerr M, Donehower RC, et al. *Relation between age and clearance rate of nine investigational anticancer drugs from phase I pharmacokinetic data*. Cancer Chemother Pharmacol. 1994;33(6):493-496.

264. van Heeckeren WJ, Fu P, Barr PM, et al. *Safety and tolerability of phase I/II clinical trials among older and younger patients with acute myelogenous leukemia*. J Geriatr Oncol. 2011;2(3):215-221.
265. Zafar SF, Heilbrun LK, Vishnu P, et al. *Participation and survival of geriatric patients in phase I clinical trials: the Karmanos Cancer Institute (KCI) experience*. J Geriatr Oncol. 2011;2(1):18-24.
266. Balducci L. *Studying cancer treatment in the elderly patient population*. Cancer Control April 2015, Vol. 22, No. 2 Cancer Control. 2014;21(3):215-220.
267. Gaddipati H, Fu P, Dowlati A. *Phase I clinical trials in patients  $\geq 80$* . J Geriatr Oncol. 2011;2(2):142-146.
268. Schwandt A, Harris PJ, Hunsberger S, et al. *The role of age on dose-limiting toxicities in phase I dose-escalation trials*. Clin Cancer Res. 2014;20(18):4768-4775.
269. Luciani A, Balducci L. *Multiple primary malignancies*. Semin Oncol. 2004;31(2):264-273.
270. Denson AC, Mahipal A. *Participation of the elderly population in clinical trials: barriers and solutions*. Cancer Control. 2014;21(3):209-214.